

Document Code : 371P

371 document received from IB is in English and will be indexed/scanned as: Specification, Claims, Abstract and Drawings dated the same date as this document

No additional 371 documents accompany this form.

Best Available Copy

## Utilisation de composés dérivés d'indole pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies liées au processus d'épissage

L'invention se rapporte à de nouveaux composés dérivés d'indole et leur utilisation pour la préparation d'un médicament utile pour traiter des maladies liées au processus d'épissage.

Certains composés dérivés d'indole tels que les dérivés d'ellipticine et d'aza-ellipticine sont déjà connus en tant que molécules intercalantes pour corriger le dysfonctionnement de l'expression génétique, au niveau de la réplication. Elles ont été plus spécifiquement décrites pour le traitement de maladies telles que le cancer, la leucémie et le SIDA (FR 2 627 493, FR 2 645 861, FR 2 436 786).

Le processus d'épissage intracellulaire consiste à éliminer les introns des ARN pré-messagers de façon à produire un ARN messager mature exploitable par la machinerie de traduction de la cellule (Sharp, P.A. (1994). Split genes and RNA splicing. *Cell* 77, 805-815). Dans le cas d'épissages alternatifs, un même précurseur peut être à l'origine d'ARN messagers codant pour des protéines ayant des fonctions distinctes (Black, D.L. Mechanisms of Alternative Pre-Messenger RNA Splicing. *Annu.Rev.Biochem.*2003. 72,291-336). La sélection précise des sites d'épissage 5' et 3' est donc un mécanisme générateur de diversité et peut conduire à une régulation de l'expression des gènes en fonction du type de tissu ou au cours du développement d'un organisme. Parmi les facteurs impliqués dans cette sélection, on trouve une famille de protéines appelées SR (Serine Arginine Rich protéine) caractérisées par la présence d'un ou deux domaine(s) de liaison à l'ARN de type-RRM (RNA Recognition Motif) et un domaine riche en résidus arginine et sérine appelé domaine RS (Arginine Serine) (Manley, J.L. and Tacke, R. (1996). SR proteins and splicing control. *Genes Dev.* 10, 1569-1579). En se fixant sur de courtes séquences exoniques ou introniques du pre-mRNA, appelées ESE (Exonic Splicing Enhancer) ou ISE (Intronic Splicing Enhancer), les protéines SR sont capables d'activer, de façon dose-dépendante, des sites d'épissages suboptimaux et de permettre l'inclusion d'exons (Graveley, B.R. Sorting out the complexity of SR protein functions. *RNA.*2000. 6, 1197-1211). L'activité d'une protéine SR dans l'épissage alternatif est spécifique dans la mesure où l'inactivation du gène

correspondant est létal (Wang, H.Y. et al., SC35 plays a role in T cell development and alternative splicing of CD45. Mol.Cell 2001. 7, 331-342).

Le séquençage du génome humain et l'analyse des banques d'EST (Expressed Sequence Tag) ont révélé que 35 à 65% des gènes s'expriment sous la  
5 forme de variants d'épissage alternatif (Ewing, B. and Green, P. Analysis of expressed sequence tags indicates 35,000 human genes. Nat.Genet.2000. 25, 232-234). Ce mécanisme est donc une cible privilégiée d'altérations qui peuvent affecter les facteurs impliqués dans la régulation de l'épissage et de mutations qui touchent les séquences nécessaires à cette régulation. A l'heure actuelle, on estime  
10 qu'environ 50 % des mutations ponctuelles responsables de maladies génétiques induisent un épissage aberrant. Ces mutations peuvent interférer avec l'épissage en inactivant ou en créant des sites d'épissage, mais aussi en modifiant ou en générant des éléments régulateurs de type « Splicing Enhancer » ou « Splicing Silencer » dans un gène particulier (Cartegni, L. et al., Listening to silence and understanding  
15 nonsense: exonic mutations that affect splicing. Nat.Rev.Genet.2002. 3, 285-298).

Les stratégies actuellement développées pour corriger ces défauts d'épissage reposent sur l'utilisation de différents types de molécules.

Le document de TAZI J et al. (DNA topoisomerase I : customs office rat the border between DNA and RNA worlds?, Journal of Molecular Medecine (Berlin,  
20 Germany) 1997 Nov-Dec, vol. 75, no.11-12) décrit que certains dérivés inhibent la DNA topoisomérase I, laquelle est une kinase spécifique qui phosphoryle les facteurs d'épissage SR.

Le document de PODDEVIN B et al. (Dual topoisomerase I and II inhibition by intoplicine (RP-60475), a new antitumor agent in early clinical trials, Molecular  
25 Pharmacology, Baltimore, MD, US, vol.44, no.4) décrit que l'intoplicine est une molécule qui inhibe à la fois la topoisomérase I et la topoisomérase II, démontrant que ce composé peut être actif contre les tumeurs.

Le document de Pilch B et al. (Specific inhibition of serine- and arginine-rich splicing factors phosphorylation, splicéosome assembly, and splicing by the  
30 antitumor drug NB-506, Cancer Research, 15 sep 2001, US, vol.61, no.18) décrit que des médicaments de type indolocarbazole inhibent la topoisomérase I et peuvent de ce fait être considérés comme des médicaments anti-cancéreux.

Une stratégie visant au développement de nouvelles molécules permettant de corriger ou d'éliminer les épissages anormaux reposent par exemple sur la surexpression de protéines qui interfèrent avec ce type d'épissage (Nissim-Rafinia, M. et al., Cellular and viral splicing factors can modify the splicing pattern of CFTR transcripts carrying splicing mutations. Hum.Mol.Genet.2000. 9, 1771-1778 ; Hofmann, Y. et al., Htra2-beta 1 stimulates an exonic splicing enhancer and can restore full-length SMN expression to survival motor neuron 2 (SMN2). Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.2000. 97, 9618-9623).

Une autre stratégie repose sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens (Sazani, P. et al., Systemically delivered antisense oligomers upregulate gene expression in mouse tissues. Nat.Biotechnol.2002. 20, 1228-1233 ; Sazani, P. and Kole, R. Modulation of alternative splicing by antisense oligonucleotides. Prog.Mol.Subcell.Biol.2003. 31, 217-239) ou de PNA (Peptidic Nucleic Acid) (Cartegni, L. et al., Correction of disease-associated exon skipping by synthetic exon-specific activators. Nat.Struct.Biol.2003. 10, 120-125) permettant respectivement d'inhiber ou d'activer un événement d'épissage.

Une autre stratégie encore repose sur l'identification de composés qui influencent l'efficacité d'épissage du pré-mRNA d'intérêt (Andreassi, C. et al., Aclarubicin treatment restores SMN levels to cells derived from type I spinal muscular atrophy patients. Hum.Mol.Genet.2001. 10, 2841-2849).

Enfin, une stratégie basée sur l'utilisation de l'épissage en trans pour remplacer des exons mutés a été décrite (Liu, X. et al., Partial correction of endogenous DeltaF508 CFTR in human cystic fibrosis airway epithelia by spliceosome-mediated RNA trans-splicing. Nat.Biotechnol. 2002. 20, 47-52).

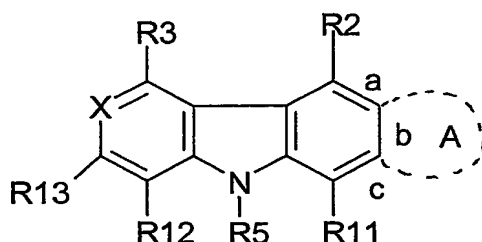
Un des inconvénient des stratégies développées et citées ci-avant pour corriger ou éliminer les épissages anormaux est leur coût de production. En effet, le coût de production des oligonucléotides antisens qui doivent être modifiés pour améliorer leur stabilité ou encore celui des molécules de type PNA est élevé.

Un autre inconvénient des stratégies développées et citées ci-avant est qu'elles requièrent l'utilisation de vecteurs d'expression, comme par exemple pour la stratégie basée sur l'utilisation de l'épissage en trans.

Les inventeurs se sont donnés pour but de trouver une nouvelle stratégie et

notamment par l'utilisation de molécules ayant la capacité d'inhiber les processus d'épissage des ARN pré-messagers, et ne présentant pas les inconvénients des molécules de l'art antérieur.

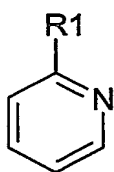
- Ainsi la présente invention concerne l'utilisation de composés dérivés d'indole tels que dérivés de benzo-indole ou de pyrido-indole correspondant à la formule I suivante :



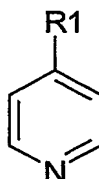
Formule I

- 10 lorsque le cycle A est en position b : X représente N ou CR<sub>4</sub> ou l'anhydro base de N<sup>+</sup>R<sub>4</sub>

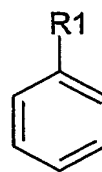
et le cycle A correspond à



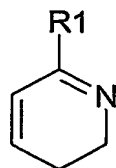
ou



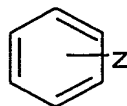
ou



ou

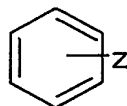


ou



15

lorsque le cycle A est en position a ou c : X représente N  
et le cycle A correspond à



dans laquelle:

R1 représente :

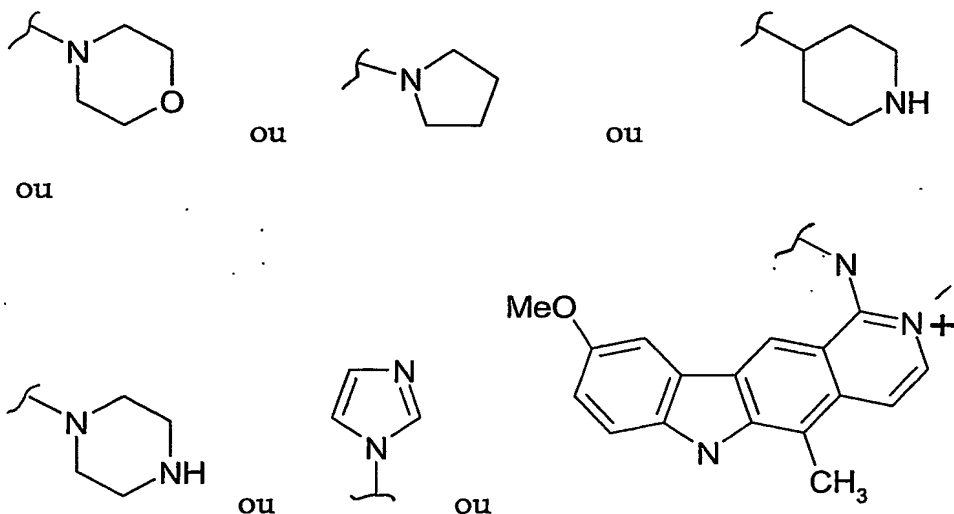
- un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement  $-C=N-OH$  ou  $-O-C(=O)(CH_3)$  ou  $-C \equiv N$ , ou

- 5 • un groupement  $-N-R_6R_7$ ,

où R6 et R7 représentent indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un cycle en C6, saturé ou insaturé, comportant éventuellement un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles en C1 à C3, ou
- un groupement alkyle de C1 à C13 linéaire ou ramifié et/ou insaturé, dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone peut être substitué par un atome d'azote, ledit groupement alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements  $-OH$  et/ou  $=O$  et/ou par un groupement tel que :

15



20

ledit groupement étant éventuellement substitué par un groupement alkyle en C1 à C3 lui-même éventuellement substitué par un groupement amine,

- un groupement -NH-R8  
où R8 représente un groupement alkyle-N-R9R10  
où le groupement alkyle représente un groupement de C1 à C13 linéaire ou ramifié éventuellement insaturé et/ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle en C1 à C3 et/ou groupements hydroxyle,  
5 R9 et R10 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C1 à C4 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxyle et/ou oxo,  
R2 représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou un groupement -  
10 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ou est absent lorsque le cycle A est en position a,  
R3 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupement méthyle, amine ou méthoxyméthyle ou -NH-R8 tel que défini précédemment,  
R4 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle ou alkyle en C1-C6 ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,  
15 R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou méthoxyméthyle quand X représente N ou CR4 et R5 est absent quand X représente l'anhydro base de N<sup>+</sup>R4  
Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle ou méthoxy ou -O-alkyle-C=O(O-alkyle), avec alkyle représente un groupement en C1-C6,  
20 R11 et R12 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C1-C3, et R11 est absent lorsque le cycle A est en position c,  
R13 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et  
les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés, leurs isomères et/ou  
25 mélanges de ceux-ci,  
pour la préparation d'un médicament pour traiter des maladies liées au processus d'épissage des ARN pré-messagers dans la cellule.

Par "maladies liées à l'épissage des ARN pré-messagers dans la cellule", on  
30 entend toutes les maladies liées au processus d'épissage, c'est-à-dire les maladies dont la cause est une altération du processus d'épissage et les maladies dont l'apparition nécessite que le processus d'épissage des cellules soit activé.

Notamment, on entend les maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage comme par exemple le syndrome de frasier, la démence fronto-temporale liée au chromosome 17 (une forme du Parkinson), le syndrome de Leigh (type d'encéphalopathie), la mucoviscidose atypique, certaines neuropathologies  
5 dont notamment l'Alzheimer lié à une mutation de la protéine Tau, l'amyotrophie qui touche le gène SMN (Survival of Motor Neuron), la dépression liée à un dérèglement de l'épissage de la sérotonine, et certains cancers dans lesquelles le processus global de l'épissage est affecté (notamment le cancer du sein, du colon et certains lymphomes).

10 On entend également les maladies d'origine virale ou dues à l'intrusion de virus dans l'organisme humain ou animal, appelées maladies virales, et pour lesquelles des séquences ESE sont identifiées pour l'épissage. En particulier, on peut citer le SIDA pour lequel des séquences ESE sont identifiées dans l'épissage de certains ARN pré-messagers de gènes clefs impliqués dans la réplication du virus  
15 responsable du SIDA.

Par "atome d'halogène", on entend le groupe F, Cl, Br et I, et plus particulièrement le Cl.

Par "anhydro base", on entend un composé résultant de la neutralisation acido-basique interne (avec perte d'eau) des hydroxydes iminium contenant un site  
20 acide conjugué avec la fonction iminium (cf. IUPAC). Dans le cas de la présente invention, dans l'anhydro base, l'hydroxyde est remplacé par l'amino.

Le premier avantage lié à l'utilisation de dérivés d'indole tels que dérivés de benzo-indole ou de pyrido-indole selon l'invention pour traiter des maladies liées au processus d'épissage est d'ordre financier. En effet, le coût de production de ces  
25 molécules est bien inférieur à celui des oligonucléotides antisens ou encore à celui des molécules hybrides de type PNA.

Le second avantage des dérivés d'indole selon l'invention tient à leur facilité d'administration et au fait que cette stratégie de traitement ne requiert pas l'utilisation de vecteurs d'expression.

30 La pénétration des molécules selon l'invention à l'intérieur des cellules et leur ciblage vers des tissus particuliers peuvent être effectués soit en utilisant des polymères (Uekama, K. et al., Cyclodextrins in drug carrier systems.



Crit.Rev.Ther.Drug Carrier.Syst. 1987. 3, 1-40), soit des vecteurs tels que peptides ou lipides (Prochiantz, A. Getting hydrophilic compounds into cells: lessons from homeopeptides. Curr.Opin.Neurobiol. 1996. 6, 629-634 et Vives, E. et al., A truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus. J.Biol.Chem. 1997. 272, 16010-16017) ou soit encore des particules telles que les nanoparticules et les liposomes (Douglas, S.J. et al., Nanoparticles in drug delivery. Crit.Rev.Ther.Drug Carrier.Syst. 1987. 3, 233-261 et Gregoriadis, G. et al., Liposomes in drug delivery. Clinical, diagnostic and ophthalmic potential. Drugs 1993. 45, 15-28).

10

Dans un mode de réalisation préférentiel, les dérivés de benzo-indole sont des dérivés de pyrido-carbazole, et dans la formule I, lorsque X représente CR<sub>4</sub>, le cycle A représente

15



R<sub>1</sub> représente un groupement -N-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NH-R<sub>8</sub>, un atome d'hydrogène, un groupement -C=N-OH ou -O-C(=O)(CH<sub>3</sub>) ou -C ≡ N,

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène,

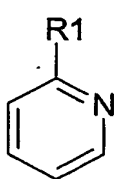
20 R<sub>4</sub> représente un groupement hydroxy ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,

R<sub>13</sub> représente un atome d'hydrogène, et

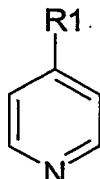
R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> sont tels que définis précédemment.

25

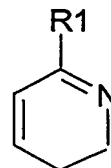
Dans un autre mode de réalisation préférentielle, les dérivés de pyrido-indole sont des dérivés de pyrido-pyrrolo-isoquinoline (ou quinoline), et dans la formule I, lorsque X représente N ou l'anhydro base N<sup>+</sup>R<sub>4</sub> le cycle A représente



ou



ou

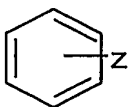


R1 représente un atome d'halogène, un groupement amine,  $-N-R_6R_7$  ou  $-NH-R_8$ ,

- 5 R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,  
 R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $NH-R_8$ ,  
 R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,  
 R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle quant X représente N et R5 est absent quand X représente l'anhydro base de  $N^+R_4$ ,  
 10 R11 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et  
 R6, R7, R8, R9, R10, R12 et R13 sont tels que définis précédemment.

Dans encore un autre mode de réalisation préférentiel, les dérivés de pyrido-indole sont des dérivés de benzo-pyrido-indole, et dans la formule I, lorsque X

- 15 représente N, le cycle A représente



et est en position a ou b ou c,

- R3 représente un atome d'halogène, un groupement amine, un groupement  
 20  $-N-R_6R_7$  ou  $-NH-R_8$ ,  
 R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,  
 R2 et R11 représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, ou sont respectivement absents lorsque le cycle A est en position a et c,  
 R13 représente un atome d'hydrogène, et  
 25 Z, R6, R7, R8, R9, R10 et R12 sont tels que définis précédemment.

Les composés préférentiels sont :

- la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(9-méthoxy-6,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- l'ester 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl de l'acide acétique,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbaldéhyde oxime,
- la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-
- 10 propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N,N-Diéthyl-N4-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- 20 • l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium,
- la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-
- 25 amine,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- 30 • l'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,

- le 2-((2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino)-éthanol,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 5 • la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
- 10 • N-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-
- 15 diamine,
- la N-3-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-1-diéthyl-butane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 20 • la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-
- 30 propyl)-amine,
- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,

- la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine,
- la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-  
éthane-1,2-diamine,
- 5 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
propane-1,3-diamine,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-  
éthyl)-amine,
- le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-  
10 diol,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-  
propan-2-ol,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-  
g]isoquinolin-10-yl)-amine,
- 15 • la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-  
diamine,
- le 8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-  
ol,
- 20 • le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-  
ylamino)-propan-2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-10-  
25 yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-1,N-10-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-3,6-diméthyl-5H-  
pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine,
- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
propane-1,3-diamine,
- 30 • la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-  
diamine,

- la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol,
- 5 • la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- l'ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoïque,
- la N,N-diméthyl-N'-(10,11-diméthyl-10H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[3,2-
- 10 g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(10,11-diméthyl-10H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[3,2-]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la 9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl-amine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-10H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(11-méthyl-10H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-
- 25 yl-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 30 • le 11-(3-diméthylamino-propylamine)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N'-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,
- 5 • la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la 7-(3-diméthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 10 • la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 30 • la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,

- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 10 • la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
- la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-
- 15 diamine,
- la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la 6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl-amine.

25

Dans un autre mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de pyrido-carbazole sont choisis dans le groupe constitué par :

- la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 30 • la N'-(9-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- l'ester 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl de l'acide acétique,



- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol;
- la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b] carbazole-1-carbaldéhyde oxime,
- la N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N,N-Diéthyl-N4-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
- 10 • l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium,
- la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- 15 • la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- 20 • le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 25 • le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,

- le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,
- 5 • la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine,
- la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-  
10 éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
- 15 • le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- 20 • le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
25 propane-1,3-diamine,
- la N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30 • la 9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl-amine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,

- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine.

Dans encore un autre mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de  
5 pyrido-pyrrolo-isoquinoline sont choisis dans le groupe constitué par :

- la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 2-{(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino-éthanol,
- 15 • la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- N-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-3-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-1-diéthyl-butane-1,3-diamine,
- 20 • la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30 • la N-1,N-10-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-3,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine,

- la N,N-diméthyl-N'-(10,11-diméthyl-10H-pyrido[3':4',5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(10,11-diméthyl-10H-pyrido[3':4',5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-10H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(11-méthyl-10H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- 10 • la 6-méthyl-5H-pyrido[3',4' :4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl-amine.

Dans un autre mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de benzo-pyrido-indole sont choisis dans le groupe constitué par :

- 15 • la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine,
- le 8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-
- 20 diamine,
- la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol,
- 25 • la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- l'ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoïque,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-
- 30 ol,
- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,

- le 11-(3-diméthylamino-propylamine)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N'-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 5     diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10    • le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la 7-(3-diméthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 15    • la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 20    • la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25    1,3-diamine,
- la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 30    diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,

- la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 5 • la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10 • la N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
- 15 • la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N-méthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine.

25 Dans un mode de réalisation encore plus préférentiel, les dérivés d'indole sont choisis dans le groupe constitué par :

- la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(9-méthoxy-6,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 30 • la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,

- la N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N,N-Diéthyl-N4-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
5 pentane-1,4-diamine,
- l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
amine,
- 10 • la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-  
15 ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-  
20 ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 25 • le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 30 • la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine,

- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
- la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10 • la N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N-méthyl-propane-1,3-diamine,
- la 6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl-amine.

15

La présente invention concerne également les composés suivants :

- La 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- La (9-méthoxy-6-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- 20 • L'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- L'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- Le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
- 25 • La N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
- La N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
- La N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- 30 • La N-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine.



Un autre objet de l'invention est les composés tels que décrits précédemment en tant que médicament.

5 Dans un mode de réalisation préférentiel, les composés selon l'invention ont la capacité d'inhiber les processus d'épissage des ARN pré-messagers qui sont soit constitutifs, soit, de manière plus spécifique, dépendants de séquences régulatrices appelées ESE (Exonic Splicing Enhancer), ISE (Intronic Splicing Enhancer), ESS (Exonic Splicing Silencer) et ISS (Intronic Splicing Silencer).

10 Dans un mode de réalisation encore plus préférentiel, les processus d'épissage sont soit constitutifs et/ou soit dépendants de séquences régulatrices ESE.

Dans un autre mode de réalisation préférentiel selon l'invention, les maladies liées au processus d'épissage sont les maladies génétiques résultant de l'altération  
15 des processus d'épissage et sont notamment le syndrome de frasier, la démence fronto-temporale liée au chromosome 17 (une forme du Parkinson), le syndrome de Leigh (type d'encéphalopathie), la mucoviscidose atypique, certaines neuropathologies dont notamment l'Alzheimer lié à une mutation de la protéine Tau, l'amyotrophie qui touche le gène SMN (Survival of Motor Neuron), la dépression  
20 liée à un dérèglement de l'épissage de la sérotonine, et certains cancers dans lesquelles le processus global de l'épissage est affecté (notamment le cancer du sein, du colon et certains lymphomes).

Dans un autre mode de réalisation préférentiel, les maladies liées au processus d'épissage sont des maladies d'origine virale et pour lesquelles des  
25 séquences ESE sont identifiées pour l'épissage.

De manière préférentielle, la maladie virale est le SIDA.

Dans un mode de réalisation selon l'invention, ledit médicament comprend également un excipient permettant de formuler les composés selon la formule I et ledit médicament se présente sous forme solide ou liquide pour être préparé et  
30 administré par voie intraveineuse.

Les composés selon l'invention seront administrés de préférence par voie intraveineuse à une concentration de 80-100 mg/m<sup>2</sup> (cf. Paoletti C. *et al.*, Antitumor

activity, pharmacology, and toxicity of ellipticine, ellipticinium, and 9-hydroxy derivatives : preliminary clinical trials of 2-methyl-9-hydroxy ellipticinium (NSC 264-137) in recent results in Cancer Research, vol 74, pp108-123, 1980, G. Mathé and F.M. Muggia, Eds (Springer-Verlag Pbl). La concentration sera choisie par  
5 l'homme du métier selon l'organe ou tissu à traiter, l'état d'avancement de la maladie, et le mode de ciblage utilisé.

Description des figures :

10 Figure 1 : Analyse des produits d'épissage de l'ARN pré-messager Minx obtenus in vitro en présence de différents composés. La structure des différents produits d'épissage est indiquée. Le trait représente l'intron soit sous forme linéaire ou en lasso (\*). Les rectangles représentent les deux exons du Minx.

15 Figure 2 : Analyse des produits d'épissage de l'ARN pré-messager M3S1 obtenus in vitro en présence de différents composés. La structure des différents produits d'épissage est indiquée. Les rectangles sont les exons. La partie noire du rectangle représente l'ESE. Le trait représente l'intron soit sous forme linéaire ou en lasso (\*).

20 Figure 3 : Analyse de la formation des complexes d'épissage sur l'ARN pré-messager M3S1 en présence de différents composés.

Figure 4 : (A) Structure de deux types de transcrits produits par épissage  
25 de l'exon 7-intron 7-exon 8 du gène codant pour la sous-unité E1 $\alpha$  de la pyruvate déshydrogénase mutée.

(B) Analyse des produits d'épissage de l'ARN pré-messager M3S1-PDH obtenus in vitro en présence de différents composés. La structure des différents produits d'épissage est indiquée. Le trait représente les introns les  
30 rectangles représentent les trois exons.

Figure 5 : (A) Structure du transgène et les deux types de transcrits.

produits par épissage alternatif. Les flèches indiquent la position des amorces utilisées pour la PCR.

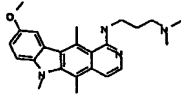
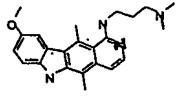
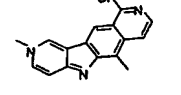
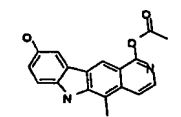
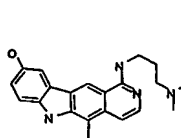
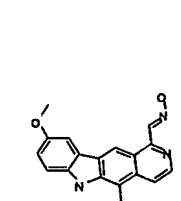
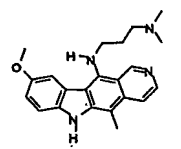
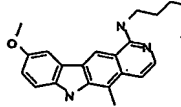
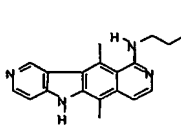
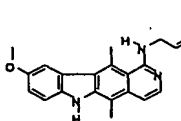
(B) Analyse en gel d'agarose 2% des produits de PCR. M indique les marqueurs ADN correspondant à des multiples de 100 paires de bases (pistes 1 et 6). Les PCR sont effectuées sur des ARNs issues de cellules non traitées (pistes 2 et 3), traitées par 1  $\mu$ M du composé C<sub>27</sub> (piste 4) ou par 1  $\mu$ M du composé C<sub>14</sub> (piste 5).

Figure 6 : Analyse des produits d'amplification par RT-PCR des mRNAs viraux issues de cellules U1 stimulées par le PMA (pistes 1, 3-27) en absence (piste 1) ou en présence (pistes 3-27) des différents composés. La piste 2 représente les produits d'amplification à partir de cellules non stimulées par le PMA. La nomenclature de RT-PCR est en accord avec Purcell D.F. and Martin M.A. (1993, Alternative splicing of human immunodeficiency virus type 1 mRNA modulates viral protein expression, replication, and infectivity. J Virol. 67:6365-78).

Exemple 1 : Inhibition in vitro de l'épissage de deux types de pré-ARNm modèles

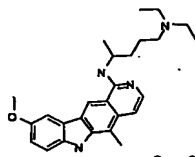
Les composés présentés dans les Tableaux 1 et 2 ci-après ont été testés dans des gammes de concentration de 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M et 100  $\mu$ M, et sont sélectionnés dans un premier temps sur la base de leur capacité d'inhiber, in vitro, l'épissage de deux types de pré-ARNm modèles.

Tableau 1 :

	CODE des MOLECULES	FORMULE CHIMIQUE	NOMENCLATURE
	C1		N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine
5	C2		N'-(9-méthoxy-6,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine
	C3		10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline
10	C4		ester 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl de l'acide acétique
	C5		1-(3-diméthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
15	C6		9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbaldéhyde oxime
	C7		N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine
20	C8		N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine
	C9		N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine
25	C10		allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine

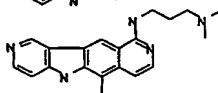
5

C11



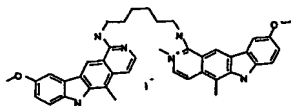
N,N-Diéthyl-N4-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine

C12



N,N-diméthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine

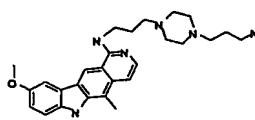
C13



iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium

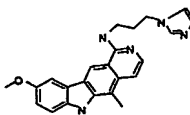
10

C14



{3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine

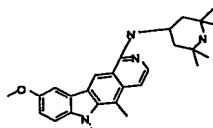
C15



(3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine

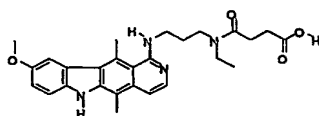
15

C16



(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine

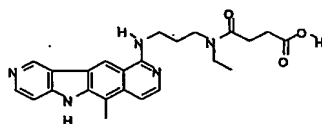
C17



acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique

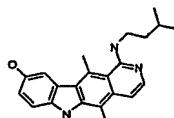
20

C18



acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique

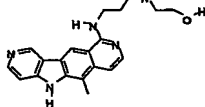
C19



5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol

25

C20

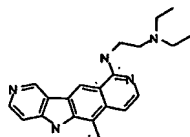


2-[(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino]-éthanol

30

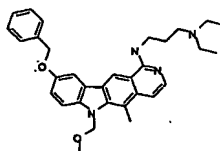
5

C21



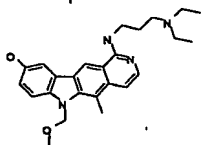
N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido  
[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-  
10-yl)-éthane-1,2-diamine

C22



N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-  
5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-  
1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine

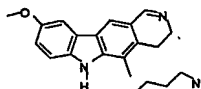
C23



1-(3-diéthylamino-propylamino)-  
6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-  
pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol

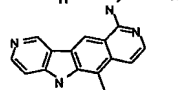
10

C24



9-méthoxy-5-méthyl-4,6-  
dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole

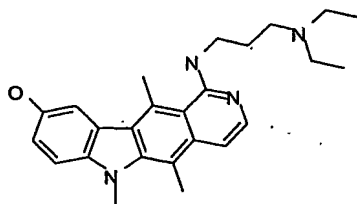
C25



N-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]  
pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-  
propane-1,3-diamine

15

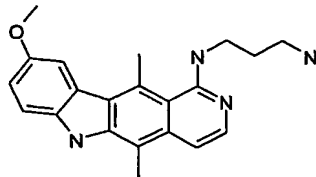
C26



20

1-(3-diéthylamino-propylamino)-  
5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]  
carbazol-9-ol

C27



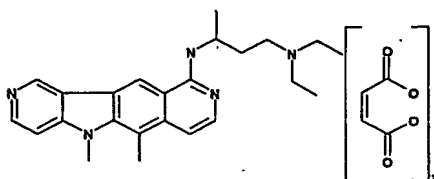
25

N-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-  
6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
propane-1,3-diamine

30

C28

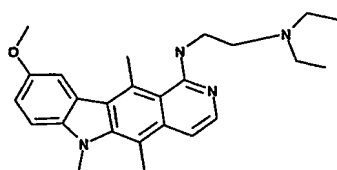
5



N-3-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]  
pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,  
N'-1-diéthyl-butane-1,3-diamine

C29

10

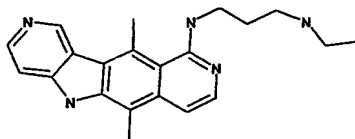


N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6,11-  
triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-  
1-yl)-éthane-1,2-diamine

15

C30

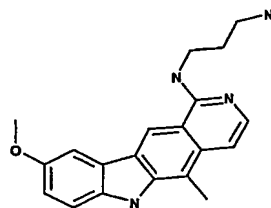
20



N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]  
pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-  
éthyl-propane-1,3-diamine

25

C31

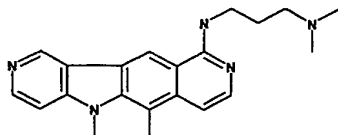


N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido  
[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-  
diamine

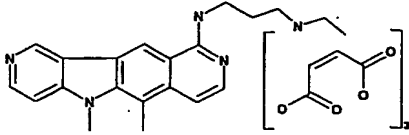
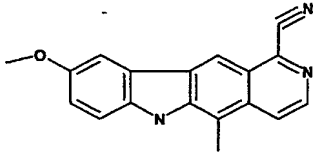
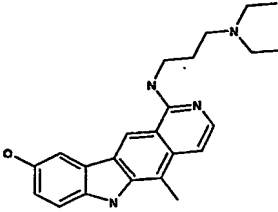
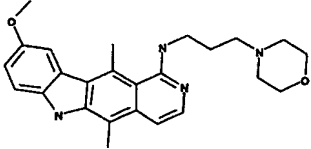
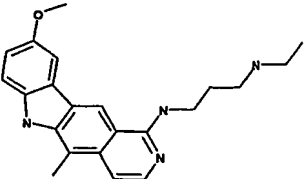
30

C32

35



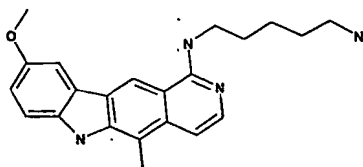
N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]  
pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-  
diméthyl-propane-1,3-diamine

5	C33		N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine
10	C34		9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile
15			
20	C35		1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
25			
30	C36		(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine
35	C37		N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine



C38

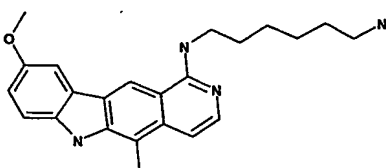
5



N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine

C39

10

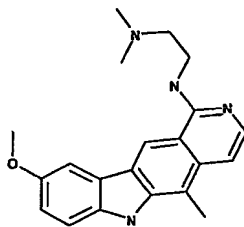


N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine

15

C40

20

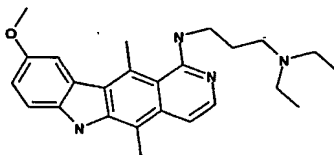


N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine

25

C41

30

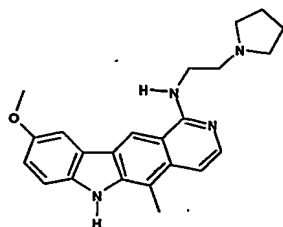


N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine

35

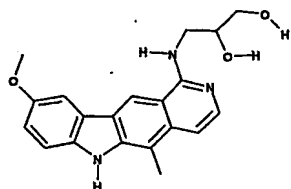
C42

40



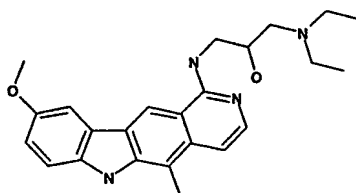
(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine

C43



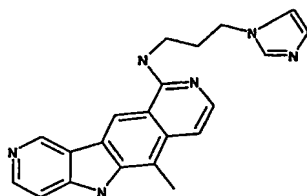
3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido  
[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-  
1,2-diol

C44



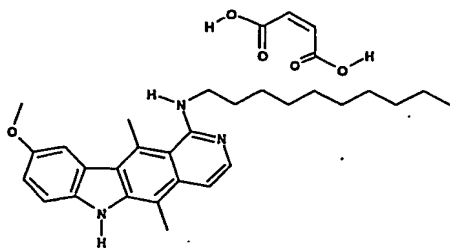
1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-  
méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-  
1-ylamino)-propan-2-ol

C45



(3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-  
5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]  
isoquinolin-10-yl)-amine

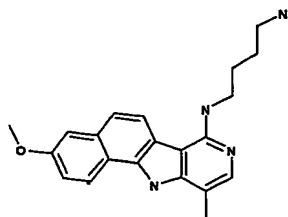
C46



décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-  
6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine

C47

5

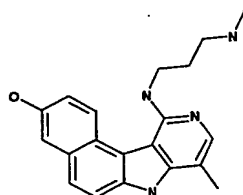


N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine

C48

10

15

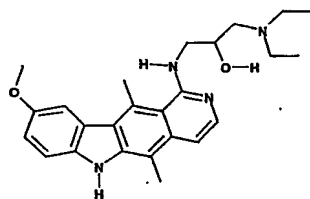


8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

C49

20

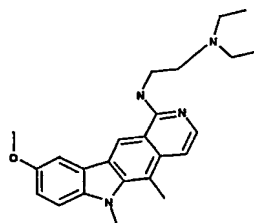
25



1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol

C50

30

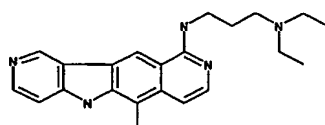


N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine

C51

35

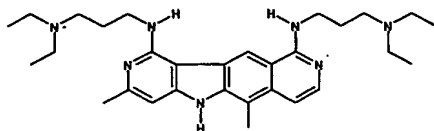
40



N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-10-yl)-propane-1,3-diamine

C52

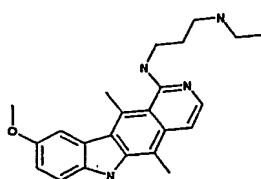
5



N-1,N-10-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-  
3,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]  
pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-  
diamine

C53

10

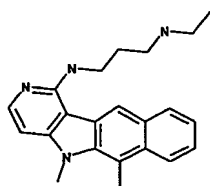


N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-  
diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-  
1-yl)-propane-1,3-diamine

15

C54

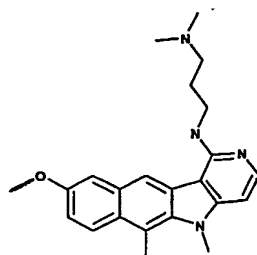
20



N-(5,6-diméthyl-5H-benzo  
[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-  
propane-1,3-diamine

C55

25

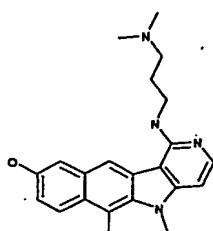


N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo  
[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-  
propane-1,3-diamine

30

C56

35

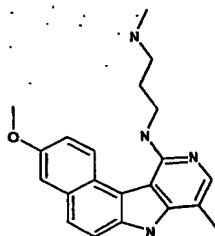


1-(3-diméthylamino-propylamino)-  
5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido  
[4,3-b]indol-9-ol

40

C57

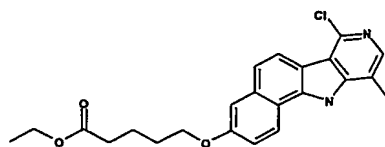
5



N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo  
[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-  
méthyl-propane-1,3-diamine

C58

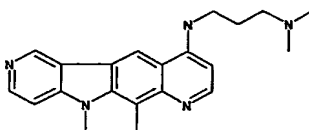
10



ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-  
10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]  
indol-3-yloxy)-pentanoïque

C59

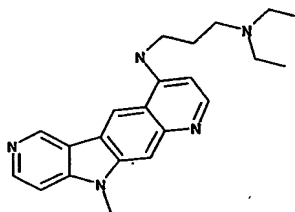
15



N,N-diméthyl-N'-(10,11-diméthyl-  
10H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[3,2-g]  
quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine

C60

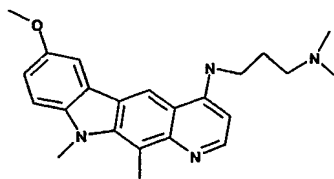
20



N,N-diéthyl-N'-(10,11-diméthyl-10H-  
pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-  
4-yl-propane-1,3-diamine

C61

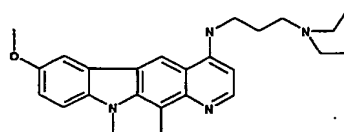
25



N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-  
10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-  
diméthyl-propane-1,3-diamine

C62

30



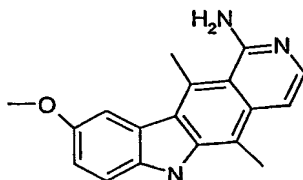
N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-  
iméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-  
propane-1,3-diamine

35

40

C63

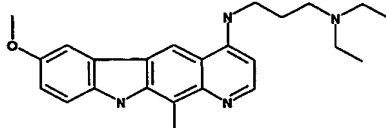
9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido  
[4,3-b]carbazol-1-yl-amine



5

C64

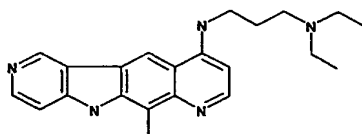
N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-  
10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-  
propane-1,3-diamine



10

C65

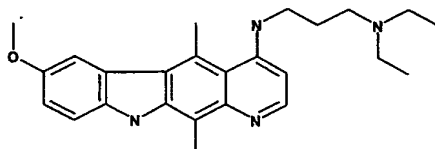
N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-10H-  
pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-  
4-yl-propane-1,3-diamine



20

C66

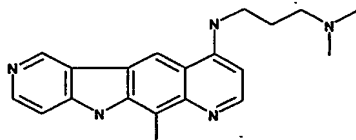
N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-  
diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-  
4-yl)-propane-1,3-diamine



25

C67

N,N-diméthyl-N'-(11-méthyl-10H-  
pyrido  
[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-  
propane-1,3-diamine

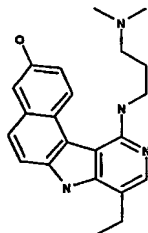


30

35

C68

5

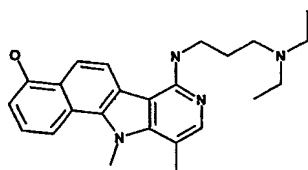


11-(3-diméthylamino-propylamino)-  
8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]  
indol-3-ol

10

C69

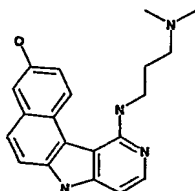
15



7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-  
diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]  
indol-4-ol

C70

20

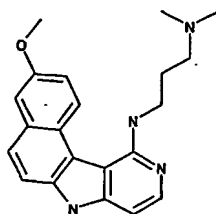


11-(3-diméthylamino-propylamine)-  
7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

25

C71

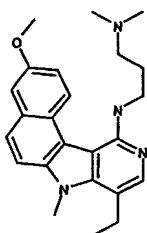
30



N'-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido  
[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-  
propane-1,3-diamine

C72

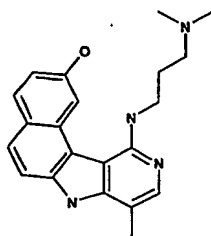
35



N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-  
benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-  
N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine

C73

5

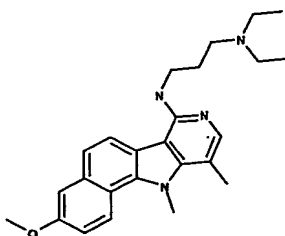


11-(3-diméthylamino-propylamino)-  
8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]  
indol-2-ol

10

C74

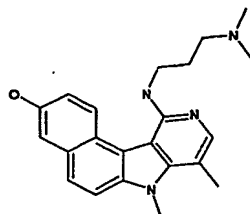
15



N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-  
diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]  
indol-7-yl)-propane-1,3-diamine

20

C75

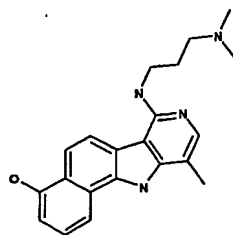


11-(3-diméthylamino-propylamino)-  
7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido  
[4,3-b]indol-3-ol

25

C76

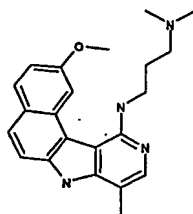
30



7-(3-diméthylamino-propylamino)-  
10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]  
indol-4-ol

35

C77

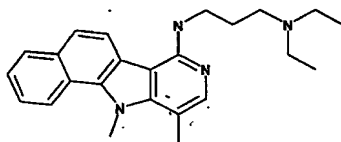


N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo  
[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-  
diméthyl-propane-1,3-diamine

40

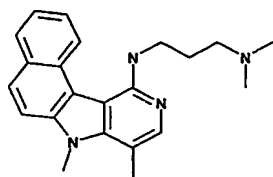


C78



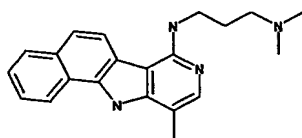
N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo  
[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-  
diméthyl-propane-1,3-diamine

C79



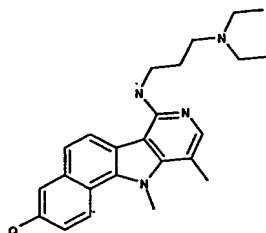
N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido  
[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-  
propane-1,3-diamine

C80



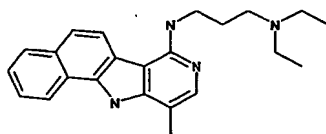
N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-  
benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-  
propane-1,3-diamine

C81



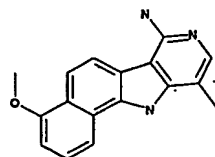
7-(3-diéthylamino-propylamino)-  
10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido  
[4,3-b]indol-3-ol

C82



N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-  
benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-  
propane-1,3-diamine

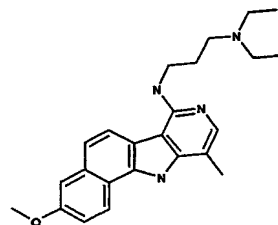
C83



4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo  
[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine

5

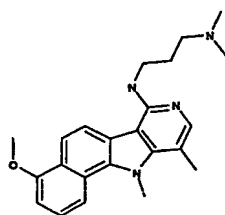
C84



N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-  
11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-  
propane-1,3-diamine

10

C85

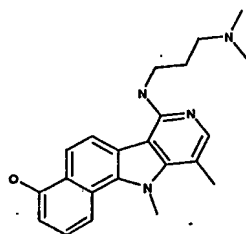


N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo  
[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-  
propane-1,3-diamine

15

20

C86

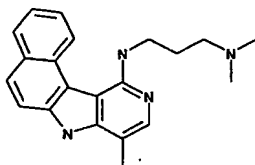


7-(3-(diméthylamino-propylamino)-  
10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido  
[4,3-b]indol-4-ol

25

30

C87

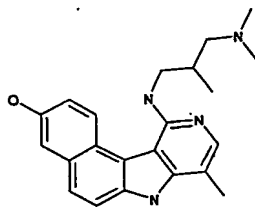


N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo  
[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-  
1,3-diamine

35

C88

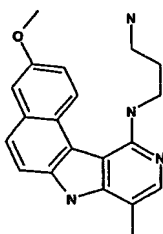
5



11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-  
8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

10

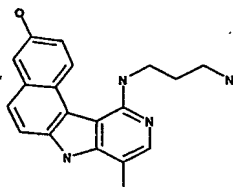
C89



N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo  
[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-  
1,3-diamine

15

C90

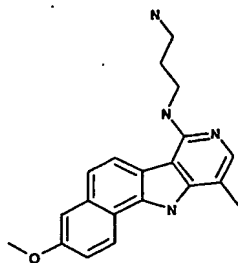


11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-  
7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

20

25

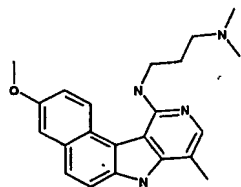
C91



N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo  
[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-  
1,3-diamine

30

C92



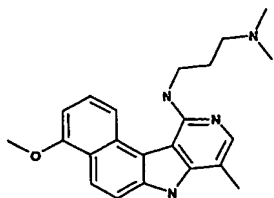
N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo  
[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-  
diméthyl-propane-1,3-diamine

35

43

C93

5

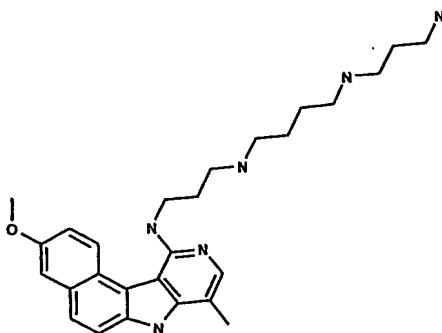


N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo  
[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-  
diméthyl-propane-1,3-diamine

10

C94

15

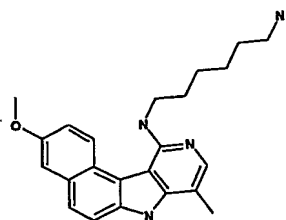


N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-  
méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-  
ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine

20

C95

25

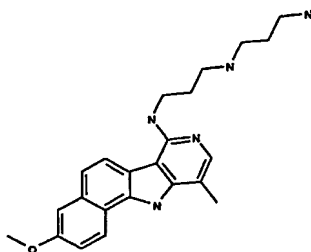


N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo  
[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-  
1,6-diamine

30

C96

35

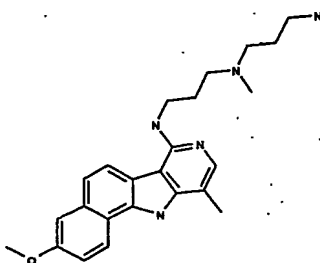


N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo  
[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-  
propane-1,3-diamine

44

C97

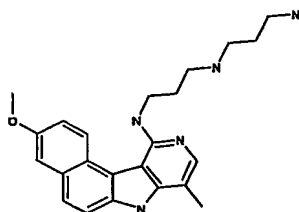
5



N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo  
[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-  
N-méthyl-propane-1,3-diamine

C98

10

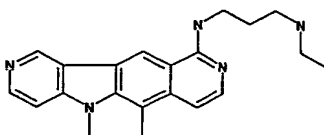


N-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo  
[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-  
propyl]-propane-1,3-diamine

15

C99

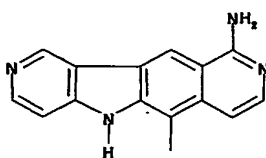
20



N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]  
pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-  
éthyl-propane-1,3-diamine

25

C100

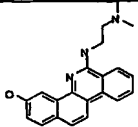
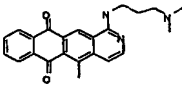
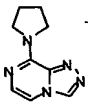
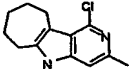
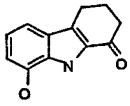
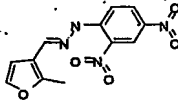
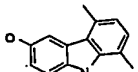
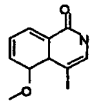
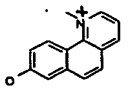
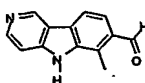


6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo  
[2,3-g]isoquinolin-10-yl-amine

30

35

Tableau 2 :

CODE des MOLECULES	FORMULE CHIMIQUE	NOMENCLATURE
A		6-(2-Dimethylamino-ethylamino)-benzo[c]phenanthridin-3-ol
B		1-(3-Dimethylamino-propylamino)-5-methyl-naphtho[2,3-g]isoquinoline-6,11-dione
D		8-Pyrrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine
E		4-Chloro-2-methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydro-3,10-diaza-benzo[a]azulene
F		8-Hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-carbazol-1-one
G		N-(2,4-Dinitro-phenyl)-N'-(2-methyl-furan-3-ylmethylene)-hydrazine
H		5,8-Dimethyl-9H-carbazol-3-ol
I		5-Methoxy-4-methyl-4a,5-dihydro-2H-isoquinolin-1-one
J		8-hydroxy-1-méthyl-benzo[h]quinolinium
K		6-Methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole-7-carbaldehyde

Le Tableau 1 représente les composés selon l'invention et le Tableau 2 les composés testés ayant une structure chimique différente des composés selon l'invention.

5 Le premier type de pré-messager correspond au Minx dérivé d'un transcrit d'adénovirus et dont l'épissage est constitutif (Zillmann, M. et al. (1988), Gel electrophoretic isolation of splicing complexes containing U1 small nuclear ribonucleoprotein particles. *Mol. Cell Biol.* 8, 814-821). Ce pré-messager est obtenu sous forme radioactive par transcription in vitro selon un protocole fourni par la  
10 société Promega en utilisant 1 µg de plasmide linéarisé, 20 unités de la polymérase SP6 et 5 µM [ $\alpha$ -32P] UTP dans un volume de réaction de 25 µl.

50 fmoles de ce transcrit sont utilisées pour des réactions d'épissage standard contenant dans 20 µl : 10 mM Triéthanolamine pH 7,9 ; 50 mM KCl, 0,1 mM EDTA ; 10% glycérol ; 0,5 mM DTT ; 20 mM créatine phosphate ; 2,5 mM  
15 ATP ; 2,5 mM MgCl<sub>2</sub> et 6% polyvinylalcool. On laisse incuber les réactions pendant 1h à 30°C.

Pour tester l'effet des composés selon l'invention, 1 µl de la dilution adéquate de chaque composé est ajouté au début de la réaction sous forme d'une solution soluble dans du DMSO 10%.

20 Les ARNs produits au cours de la réaction d'épissage sont extraits, analysés sur un gel dénaturant de polyacrylamide 7% puis révélés par autoradiographie. Un exemple de l'inhibition de l'épissage du transcrit Minx obtenu avec 10 µM du composé C<sub>2</sub> (piste 4) est présenté sur la Figure 1.

25 Le second type de pré-messager M3S1 est dérivé du gène de la Béta-Globine humaine (Labourier, E. et al. (1999), Antagonism between RSF1 and SR proteins for both splice-site recognition in vitro and *Drosophila* development. *Genes Dev.* 13, 740-753) et son épissage est strictement dépendant d'une séquence auxiliaire ESE reconnue de manière spécifique par la protéine SR ASF/SF2. Les conditions de  
30 transcription, d'épissage et d'analyse des produits de ce pré-messager sont identiques à celles utilisées pour le pré-messager Minx.

Un exemple de l'inhibition de l'épissage de M3S1 obtenu avec 10  $\mu$ M des composés C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>14</sub> (pistes 4, 5 et 12) est présenté sur la Figure 2.

L'activité des produits a également été testée dans des réactions de formation  
5 de complexes d'épissage in vitro (Figure 3) comme décrit dans Pilch B. et al. (Specific inhibition of serine- and arginine-rich splicing factors phosphorylation, spliceosome assembly, and splicing by the antitumor drug NB-506. Cancer Res.2001. 61, 6876-6884).

Les réactions d'épissage du transcrit M3S1 en présence des différents  
10 composés selon l'invention réalisées dans les mêmes conditions que celles décrites pour la Figure 1 sont arrêtées après 30 minutes d'incubation par addition d'héparine et de glycérol à une concentration finale de 1 mg/ml et 15%, respectivement. Les complexes d'épissage sont séparés sur un gel d'acrylamide 5% non dénaturant et sont révélés par autoradiographie.

La Figure 3 montre un exemple d'inhibition de la formation des complexes  
15 d'épissage A et B au détriment de l'apparition de complexes abortifs pour les composés C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>14</sub> (pistes 3, 4 et 9), utilisés à une concentration de 50  $\mu$ M.

Tous les composés représentés dans le Tableau 1 sont capables d'inhiber la  
formation des complexes d'épissage du transcrit M3S1 à une concentration  
20 comprise entre 10  $\mu$ M et 50  $\mu$ M.

#### Exemple 2 : Inhibition in vivo de l'épissage ESE-dépendant de l'ARNm de la GFP (Green Fluorescent Protein)

Afin de tester l'efficacité des dérivés d'indole *ex vivo*, des lignées cellulaires  
25 HeLa de fibroblastes ont été établies exprimant de façon stable un transgène correspondant à la GFP dont la séquence a été interrompue par une séquence ESE flanquée de deux introns identiques du gène de la Béta-Globine humaine décrit dans l'exemple 1 (voir Fig. 5A).

Pour détecter les ARN messagers issus de l'épissage de ce gène, la technique  
30 de RT-PCR a été utilisée avec des amorces dans la séquence GFP de part et d'autre de l'ESE et les produits de PCR ont été analysés sur gel d'agarose.

Dans presque toutes les lignées établies, un seul fragment de 250 paires de



bases (pb) est amplifié par PCR (Fig. 5A, pistes 2 et 3) et il correspond à un ARN messager qui a inclus l'ESE entre les deux séquences-GFP.

Le résultat indique que l'ESE a un effet dominant et l'ARN messager produit après épissage contient les deux parties de la GFP interrompues par l'ESE (Fig. 5A, GFP-ESE-GFP).

A l'inverse, le traitement des cellules par des dérivés d'indole C<sub>28</sub> (piste 4) et C<sub>14</sub> (piste 5) fait apparaître un fragment de 194 pb, au détriment du fragment 250 pb, qui ne contient plus de séquence ESE entre les séquences GFP, démontrant ainsi que certains dérivés d'indole selon l'invention peuvent supprimer l'effet des ESE dans les cellules.

Certains composés représentés dans le Tableau 1 ont été testé à une concentration au moins égale à 1 µM et se sont avérés inefficaces dans ce test à cette concentration puisqu'ils n'ont pas induit un changement dans le profil d'épissage du transgène GFP-ESE.

Néanmoins, on peut signaler que l'ESE du transgène GFP-ESE utilisé dans les expériences décrites ci-dessus est spécifique de la protéine SR SF2/ASF et il est tout à fait probable que les autres composés selon l'invention représentés dans le Tableau 1 soient capables d'influencer l'épissage contrôlé par d'autres types d'ESE spécifiques des autres protéines SR (SC35, 9G8, SRp55, SRp40 ou SRp75). Cette hypothèse est conforté par les résultats d'épissage in vitro représentés dans le tableau 3 ci-après qui indiquent que les composés C16, C19, C42, C50, C57, C76, C77, C78, C79, C80, C82, C85, C87, C88, C93 et C95 inhibent spécifiquement l'activité de la protéine SRp55. La présente invention englobe donc l'utilisation des composés dérivés d'indole pour le traitement des maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage, soit consécutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE, ISE, ESS ou ISS.

Tableau 3 :

	SF2	SRp55	SC35
C1	++++	++++	++++
C2	++++	--	++++
C3	++++	----	++++
C4	----	----	----
C5	++++	----	----
C6	----	----	----
C7	++++	----	----
C8	++++	----	++++
C9	++++	----	----
C10	----	----	----
C11	+/-	----	++++
C12	++++	++++	++++
C13	++++	/	----
C14	++++	++++	----
C15	----	----	++++
C16	+/-	++++	++++
C17	----	----	++++
C18	----	----	++++
C19	+/-	++++	++++
C20	----	----	----
C21	++++	----	++++
C22	----	----	----
C23	----	----	----
C24	----	----	----
C25	----	----	++++
C26	++++	----	++++
C27	----	----	++++
C28	+/-	----	/

C29	++++	++++	/
C30	++++	++++	/
C31	++++	++++	/
C32	++++	++++	/
C33	++++	++++	/
C34	++++	----	/
C35	++++	----	/
C36	++++	++++	/
C37	++++	++++	/
C38	++++	++++	/
C39	++++	++++	/
C40	++++	++++	/
C41	++++	++++	/
C42	----	+++	/
C43	++++	++++	/
C44	++++	----	/
C45	++++	----	/
C46	++++	++++	/
C47	++++	---	/
C48	++++	++++	/
C49	++++	++++	/
C50	----	++++	/
C51	++++	----	/
C52	++++	++++	/
C53	++++	++++	/
C54	++++	+++	/
C55	+/-	+++	/
C56	++++	+++	/
C57	----	++++	/
C58	++++	----	/
C59	+++++	++++	/

C60	+++++	++++	/
C61	+++++	++++	/
C62	+++++	++++	/
C63	++++	++++	++++
C64	++++	++++	/
C65	++++	++++	/
C66	++++	++++	/
C67	++++	++++	/
C68	+/-	----	/
C69	++++	++	/
C70	+/-	----	/
C71	+/-	----	/
C72	+/-	----	/
C73	++++	----	/
C74	++++	++	/
C75	++++	+++	/
C76	+/-	+++	/
C77	----	+	/
C78	----	+	/
C79	----	++	/
C80	+/-	++	/
C81	++++	+++	/
C82	----	++	/
C83	++++	----	/
C84	++++	++++	/
C85	+/-	+	/
C86	++++	++	/
C87	+/-	++	/
C88	+/-	++	/
C89	++++	+++	/
C90	++++	---	/

C91	++++	---	/
C92	++++	---	/
C93	+/-	++++	/
C94	++++	++++	/
C95	+/-	++++	/
C96	++++	++++	/
C97	++++	---	/
C98	++++	++	/
C99	++++	----	/
C100	++++	----	/

Exemple 3 : Inhibition in vivo de l'épissage ESE-dépendant de l'ARNm de la sous-unité E1 $\alpha$  de la pyruvate déshydrogénase

Afin de démontrer la sélectivité de l'action des composés selon l'invention sur les séquences ESE, il a été décidé d'utiliser un autre substrat modèle comportant deux introns et dont l'épissage dépend de deux séquences ESEs différentes. Dans ce substrat les séquences correspondant à l'exon 7-intron 7-exon 8 du gène codant pour la sous unité E1 $\alpha$  de la pyruvate déshydrogénase (PDH E1 $\alpha$ ) sont insérées en aval de la séquence de M3S1 (M3S1-PDH, voir Figure 4A). L'intron 7 de ce transcrit

10 contient une mutation ponctuelle qui crée un site de haute affinité pour la fixation de la protéine SR hSC35. Cette mutation qui est à l'origine de l'extinction de l'expression de PDH E1 $\alpha$  chez un patient atteint du syndrome de Leigh (une encéphalopathie de l'enfant) entraîne l'apparition d'un site cryptique 46 nucléotides en aval du site 5' d'épissage authentique (Fig. 4A). Ce substrat, susceptible de

15 donner lieu à deux produits, incluant ou pas les 46 nucléotides de l'intron 7 de la PDH, est idéal pour déterminer la spécificité des composés vis-à-vis de séquences ESE différentes présentes au sein du même transcrit. Le composé C<sub>2</sub> qui inhibe M3S1 abolit complètement l'épissage de M3S1-PDH (Fig. 4B, compare pistes 1 et 2). Une inhibition de M3S1-PDH est également observée avec le composé C<sub>8</sub> (Fig.

20 4B, piste 5), indiquant que la séquence ESE contenue dans M3S1 est requise pour déclencher le premier évènement d'épissage servant à éliminer l'intron 1. A l'inverse, le composé C<sub>4</sub>, inactif sur M3S1, n'a aucun effet (Fig. 4B piste 3).

Cependant, le crible d'autres composés n'altérant pas l'épissage de M3S1, a révélé de façon surprenante que le composé C<sub>7</sub> bloque la formation des espèces d'ARNs issues de l'épissage PDH incluant les 46 nucléotides de l'intron 7 mais n'a aucun effet sur celles dérivées d'un épissage normale PDH (Fig. 4B, piste 4). Le composé C<sub>7</sub> est donc un excellent inhibiteur de l'épissage aberrant dépendant de l'ESE hSC35 mais pas de l'épissage authentique. Ce composé peut donc être envisagé pour traiter le malade atteint de cette encéphalopathie.

Exemple 4 : Inhibition de la multiplication du VIH par les composés de l'invention

Le virus du SIDA, comme pratiquement tous les rétrovirus, a recours à l'épissage alternatif pour exprimer des gènes essentiels à sa réplication. En effet, la version du virus qui s'intègre dans le génome des cellules humaines est transcrite sous forme d'un précurseur unique qui, par épissage alternatif, génère 40 ARN messagers différents codant pour des protéines virales essentielles à sa réplication (Furtado et al., 1991. Analysis of alternatively spliced human immunodeficiency virus type-1 mRNA species, one of which encodes a novel tat-env fusion protein. *Virology*, 185 : 258-270 ; Purcell and Martin, 1993. Alternative splicing of human immunodeficiency virus type 1 mRNA modulates viral protein expression, replication, and infectivity. *J. Virol.*, 67 : 6365-78). Ces événements d'épissage sont contrôlés par plusieurs séquences régulatrices de type ESE dont certaines sont localisées en aval de sites d'épissage responsables de l'expression des protéines clefs de la réplication virale comme tat, rev, vpu, env et nef (Caputi et al., 2004. A bidirectional SF2/ASF- and SRp40-dependent splicing enhancer regulates human immunodeficiency virus type 1 rev, env, vpu, and nef gene expression. *J. Virol.* 78 : 6517-26 ; Pongoski et al., 2002. Positive and negative modulation of human immunodeficiency virus type 1 Rev function by cis and trans regulators of viral RNA splicing. *J. Virol.* 76 : 5108-20).

Puisque les composés selon l'invention inhibent l'utilisation de sites d'épissage dépendants de séquences ESE, il a été testé leur efficacité à bloquer la réplication virale. Pour cela, nous avons utilisé la lignée lymphocytaire humaine U1, chroniquement infectée par le VIH (Folks et al., 1988. Characterization of a

promonocyte clone chronically infected with HIV and inducible by 13-phorbol-12-myristate acetate. J. Immunol., 140 : 1117-1122), et qui produit des quantités importantes de virus après stimulation par le PMA (Phorbol Myristate Acetate). Cette lignée cellulaire constitue, de ce fait, un excellent modèle pour mimer la transition entre la phase de latence et la phase de production virale observée chez des patients infectés par le VIH.

Les résultats de cette expérience sont présentés en Figure 6 où les cellules U1 ( $5 \times 10^5$ ) ont été traitées par 50 nM de PMA en absence (Fig. 6, piste 1) ou en présence de 2,5  $\mu$ M des composés C<sub>47</sub>, C<sub>97</sub>, C<sub>58</sub>, C<sub>57</sub>, C<sub>92</sub>, C<sub>91</sub>, C<sub>90</sub>, C<sub>83</sub>, C<sub>73</sub>, C<sub>34</sub>, C<sub>51</sub>, C<sub>45</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>44</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>41</sub>, C<sub>50</sub>, C<sub>32</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>29</sub>, C<sub>35</sub> et C<sub>99</sub> (Fig. 6, pistes 3-27, respectivement). Après 24h de traitement, les transcrits du virus ont été amplifiés par RT-PCR en utilisant des amorces spécifiques du VIH, BSS et SJ4.7A (Jacquenot et al., 2001, A second exon splicing silencer within human immunodeficiency virus type 1 tat exon 2 represses splicing of Tat mRNA and binds protein hnRNP H. J. Biol. Chem. 276 : 40464-75) et un traceur radioactif ( $\alpha$ -<sup>32</sup>P) CTP. Les produits d'amplification sont analysés sur gel dénaturant de polyacrylamide 7% puis révélés par autoradiographie. Parmi les 29 composés testés, les composés C<sub>47</sub>, C<sub>97</sub>, C<sub>57</sub>, C<sub>92</sub>, C<sub>91</sub>, C<sub>83</sub>, C<sub>51</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>44</sub>, C<sub>41</sub>, C<sub>50</sub>, C<sub>32</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>29</sub>, C<sub>35</sub> et C<sub>99</sub> (pistes 3, 4, 6-8, 10, 13, 15-17, 20-27, respectivement) se sont révélés d'excellents inhibiteurs de la multiplication du VIH car aucune amplification du virus n'a été détectée dans les cellules traitées par ces composés.

Exemple 5 : la 10-Chloro-2,6-diméthyl-2Hpyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline

A la solution refroidie à -10 °C de 10-chloro-6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline (400 mg; produit connu, déjà publié) dans le N,N-diméthylacétamide (20 mL) est ajouté NaH à 50% (90 mg). Le mélange est agité pendant 30 min. puis CH<sub>3</sub>I (0,11 mL) est introduit et le mélange est agité toujours à -10 °C pendant 2,5 h. De l'eau et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont ajoutés et la phase organique est séparée, séchée (MgSO<sub>4</sub>) et évaporée à sec. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice en éluant successivement par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOH (9-1: v/v) puis par EtOH-NEt<sub>3</sub> (95-5: v/v) pour donner respectivement la 10-chloro-

5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline (66 mg, 16% de rendement) et la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline attendue (138 mg, 32 % de rendement) sous forme des microcristaux jaunes (point de fusion > 260°C). RMN en accord.

5

Exemple 6 : la (9-Méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine

Le mélange de 1-chloro-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole (1,0 g; produit connu, déjà publié) et de 4-amino-2,2,6,6-tétraméthylpiperidine (1,0 g) est chauffé à 150°C pendant 21 h. L'excès de l'amine est éliminé par évaporation sous pression réduite. De l'eau est ajoutée au résidu obtenu pour former un solide. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau, puis recristallisé du xylène pour donner la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine attendue (1,0 g, 71 % de rendement) sous forme des microcristaux jaunes (point de fusion: 223-5°C). RMN en accord.

15

Exemple 7 : l'acide N-éthyl-N-[3-9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinimique.

Une solution de 100 mg d'anhydride succinique (1 mM) et de 376 mg (1 mM) de N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine dans 100 ml de toluène sec est portée à reflux durant 5 h. Le précipité obtenu après refroidissement est essoré et recristallisé de l'acétone. On obtient 270 mg (54,6 %) du produit désiré sous forme de solide F ~150°. Analyse centésimale pour C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H<sub>2</sub>O ; Calc. : C, 65,57 ; H, 6,93 ; N, 11,33 ; Exp. : C, 65,18 ; H, 6,88 ; N, 10,95. RMN et SM en accord.

25

Exemple 8: l'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4' : 4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique

Une solution de 75 mg d'anhydride succinique (0.75 mM) et de 250 mg (0.75 mM) de N-éthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4' : 4,5] pyrrolo[2,3-g]isoquinoléine-10-yl)propane-1,3-diamine dans 80 ml de toluène sec est portée à reflux durant 4 h. Le précipité obtenu après refroidissement est essoré et recristallisé

30



de l'acétone. On obtient 240 mg (65,6 %) sous forme de solide F ~150°. Analyse centésimale pour  $C_{24}H_{27}N_5O_3 + 3H_2O$ ; Calc. : C, 59,12; H, 6,82; N, 14,37; Exp. : C, 59,14; H, 6,88; N, 14,17. RMN et SM en accord.

5      Exemple 9 : le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole

Une suspension de 1,5 g de 2-(-6-méthoxy-1-méthyl-9H-carbazol-2yl)-éthylamine dans 15 ml de formiate d'éthyle est portée à reflux durant 20 h. La solution obtenue est concentrée sous vide et la pâte obtenue est reprise dans le dichlorométhane. Après évaporation complète sous pression réduite le solide obtenu  
10 est broyé puis lavé au pentane pour fournir 1,6 g (98 %) du dérivé intermédiaire N-formylé.

Les 1,6 g de cet intermédiaire sont dissous dans 120 ml de toluène sec et l'ensemble est porté à reflux dans un tricol équipé d'un Dean Stark. 12 ml de  $POCl_3$  sont additionnés goutte à goutte en 10 min. et le reflux est maintenu durant 24 h.  
15 Après refroidissement et évaporation du toluène et du  $POCl_3$ , sous pression réduite, le solide est repris dans 500 ml d'HCL 2N à ébullition. Un léger insoluble est filtré et, de la solution refroidie, on essore le chlorhydrate. Celui-ci est repris dans  $NH_4OH$  2N (jusqu'à pH 12). Le précipité jaune essoré après séchage fournit 1,4 g (92 %) du produit désiré. RMN en accord.

20

Exemple 10 : la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine

Le mélange de 11-chloro-8-méthyl-3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indole (210 mg; produit connu, déjà publié) et de spermine (1,0 g) est chauffé à  
25 170°C pendant 18 h. L'excès de l'amine est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu obtenu est repris dans  $CH_2Cl_2$  puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée ( $MgSO_4$ ) et évaporée à sec. La base libre obtenue est ensuite dissoute dans l'éthanol absolu bouillant (15 mL) puis versée dans une solution contenant l'acide maléique (410 mg) et éthanol (10 mL). Le précipité obtenu est  
30 filtré à 20°C, lavé à l'éthanol et séché à l'abri de l'humidité pour donner 270 mg (39% de rendement) de sel tétramaléate du produit attendu. Analyse centésimale

pour  $C_{43}H_{54}N_6O_{17} + 2H_2O$ ; Calc. : C, 53,64 ; H, 6,03 ; N, 8,73 ; Exp. : C, 53,83 ; H, 6,01 ; N, 8,79. RMN en accord.

Exemple 11 : la N-(3-Méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine

Le mélange de 11-chloro-8-méthyl-3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indole (360 mg; produit connu, déjà publié) et de l'hexane-1,6-diamine (5 mL) est chauffé à 170°C pendant 18 h. L'excès de l'amine est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu obtenu est repris dans  $CH_2Cl_2$  puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée ( $MgSO_4$ ) et évaporée à sec. La base libre obtenue est ensuite dissoute dans l'éthanol absolu bouillant (15 mL) puis versée dans une solution contenant l'acide maléique (648 mg) et éthanol (10 mL). Le précipité obtenu est filtré à 20°C, lavé à l'éthanol et séché à l'abri de l'humidité pour donner 700 mg (89% de rendement) de sel bimaléate du produit attendu. Analyse centésimale pour  $C_{31}H_{36}N_4O_9 + 2H_2O$ ; Calc. : C, 57,76 ; H, 6,21 ; N, 8,69 ; Exp. : C, 58,22 ; H, 9,91 ; N, 8,47. RMN en accord.

Exemple 12 : la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine

Le mélange de 7-chloro-10-méthyl-3-méthoxy-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indole (335 mg; produit connu, déjà publié) et de la N-(3-aminopropyl)-1,3-propanediamine (8 mL) est chauffé à 170°C pendant 18 h. L'excès de l'amine est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu obtenu est repris dans  $CH_2Cl_2$  puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée ( $MgSO_4$ ) et évaporée à sec. La base libre obtenue est ensuite dissoute dans l'éthanol absolu bouillant (15 mL) puis versée dans une solution contenant l'acide maléique (620 mg) et éthanol (10 mL). Le précipité obtenu est filtré à 20°C, lavé à l'éthanol et séché à l'abri de l'humidité pour donner 460 mg (53% de rendement) de sel trimaléate du produit attendu. Analyse centésimale pour  $C_{35}H_{41}N_5O_{13} + H_2O$ ; Calc. : C, 55,48 ; H, 5,68 ; N, 9,25 ; Exp. : C, 55,01 ; H, 5,68 ; N, 9,14. RMN en accord

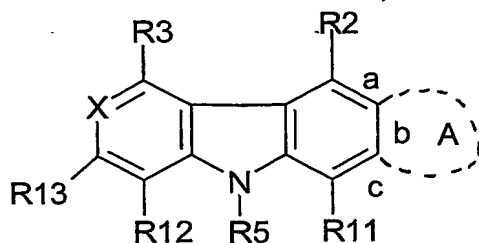
Exemple 13: la N-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine

Le mélange de 11-chloro-8-méthyl-3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indole (290 mg; produit connu, déjà publié) et de la N-(3-aminopropyl)-1,3-propanediamine (5 mL) est chauffé à 170°C pendant 30 h. L'excès de l'amine est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu obtenu est repris dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>) et évaporée à sec. La base libre obtenue est ensuite dissoute dans l'éthanol absolu bouillant (15 mL) puis versée dans une solution contenant l'acide maléique (620 mg) et éthanol (10 mL). Le précipité obtenu est filtré à 20°C, lavé à l'éthanol et séché à l'abri de l'humidité pour donner 360 mg (48% de rendement) de sel trimaléate du produit attendu. Analyse centésimale pour C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub> + 1,5 H<sub>2</sub>O; Calc. : C, 54,83 ; H, 5,74 ; N, 9,14 ; Exp. : C, 54,98 ; H, 5,91 ; N, 8,76. RMN en accord.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation de composés dérivés d'indole tels que dérivés de benzo-indole ou de pyrido-indole correspondant à la formule I suivante :

5

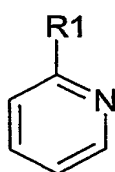


Formule I

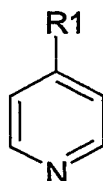
lorsque le cycle A est en position b : X représente N ou CR<sup>4</sup> ou l'anhydro base de N<sup>+</sup>R<sup>4</sup>

10

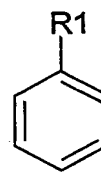
et le cycle A correspond à



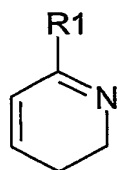
ou



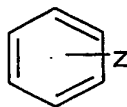
ou



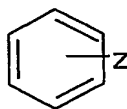
ou



ou



15 lorsque le cycle A est en position a ou c : X représente N  
et le cycle A correspond à



dans laquelle:

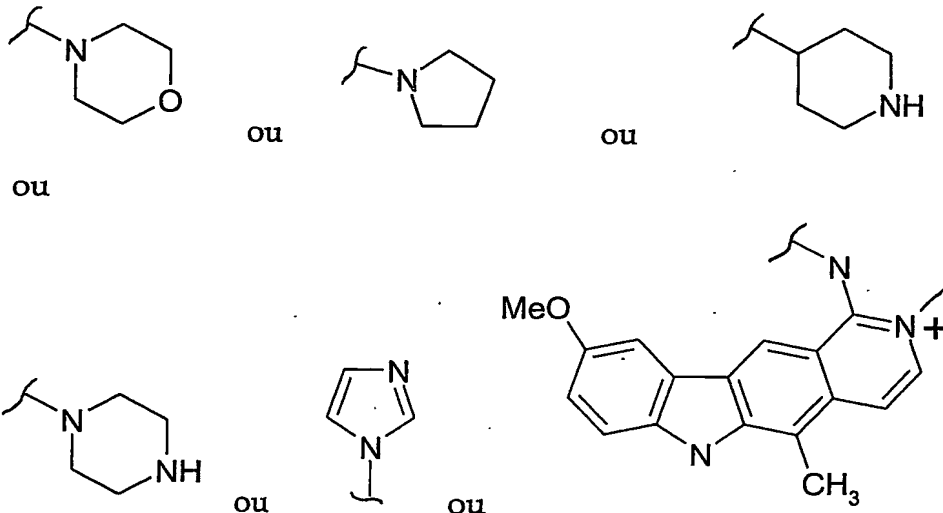
R1 représente :

- un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement  $-C=N-OH$  ou  $-O-C(=O)(CH_3)$  ou  $-C \equiv N$ , ou
- un groupement  $-N-R_6R_7$ ,

5 où R6 et R7 représentent indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un cycle en C6, saturé ou insaturé, comportant éventuellement un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles en C1 à C3, ou
- 10 • un groupement alkyle de C1 à C13 linéaire ou ramifié et/ou insaturé, dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone peut être substitué par un atome d'azote, ledit groupement alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements  $-OH$  et/ou  $=O$  et/ou par un groupement tel que :

15



20

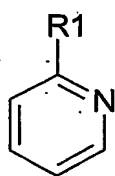
ledit groupement étant éventuellement substitué par un groupement alkyle en C1 à C3 lui-même éventuellement substitué par un groupement amine,

- un groupement  $-NH-R_8$

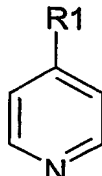
où R8 représente un groupement alkyle- $N-R_9R_{10}$

où le groupement alkyle représente un groupement de C1 à C13 linéaire ou ramifié éventuellement insaturé et/ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle en C1 à C3 et/ou groupements hydroxyle,  
R9 et R10 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome  
5 d'hydrogène ou un groupement alkyle en C1 à C4 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxyle et/ou oxo,  
R2 représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou un groupement -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ou est absent lorsque le cycle A est en position a,  
R3 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupement  
10 méthyle, amine ou méthoxyméthyle ou -NH-R8 tel que défini précédemment,  
R4 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle ou alkyle en C1-C6 ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,  
R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou méthoxyméthyle quand X représente N ou CR4 et R5 est absent quand X représente l'anhydro base de  
15 N<sup>+</sup>R4  
Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle ou méthoxy ou -O-alkyle-C=O(O-alkyle), avec alkyle représente un groupement en C1-C6,  
R11 et R12 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C1-C3, et R11 est absent lorsque le cycle A est en position  
20 c,  
R13 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et  
les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés, leurs isomères et/ou mélanges de ceux-ci,  
pour la préparation d'un médicament pour traiter des maladies liées au processus  
25 d'épissage des ARN pré-messagers dans la cellule.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de benzo-indole sont des dérivés de pyrido-carbazole, et dans la formule I, lorsque X représente CR4, le cycle A représente



ou



R1 représente un groupement -N-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NH-R<sub>8</sub>, un atome d'hydrogène, un groupement -C=N-OH ou -O-C(=O)(CH<sub>3</sub>), ou -C ≡ N,

5 R3 représente un atome d'hydrogène,

R4 représente un groupement hydroxy ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,

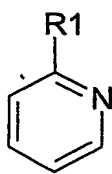
R13 représente un atome d'hydrogène, et

R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 et R12 sont tels que définis dans la revendication

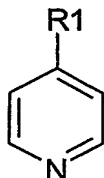
10 1.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de pyrido-indole sont des dérivés de pyrido-pyrrolo-isoquinoline, et dans la formule I, lorsque X représente N ou l'anhydro base N<sup>+</sup>R<sub>4</sub>

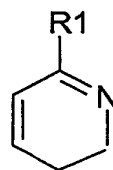
15 le cycle A représente



ou



ou



R1 représente un atome d'halogène, un groupement amine, -N-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou

20 -NH-R<sub>8</sub>,

R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement NH-R<sub>8</sub>,

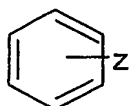
R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle quant X représente

25 N et R5 est absent quand X représente l'anhydro base de N<sup>+</sup>R<sub>4</sub>,

R11 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et  
R6, R7, R8, R9, R10, R12 et R13 sont tels que définis dans la revendication 1.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de  
5 pyrido-indole sont des dérivés de benzo-pyrido-indole, et dans la formule I, lorsque  
X représente N, le cycle A représente



et est en position a ou b ou c,

- 10 R3 représente un atome d'halogène, un groupement amine, un groupement  
-N-R6R7 ou -NH-R8,  
R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,  
R2 et R11 représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, ou sont  
respectivement absents lorsque le cycle A est en position a et c,  
15 R13 représente un atome d'hydrogène, et  
Z, R6, R7, R8, R9, R10 et R12 sont tels que définis dans la revendication 1.

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé est  
choisi dans le groupe constitué par :

- 20 • la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-  
diméthyl-propane-1,3-diamine,  
• la N'-(9-méthoxy-6,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-  
propane-1,3-diamine,  
• la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,  
25 • l'ester 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl de l'acide acétique,  
• le 1-(3-diméthylamino-propylamino)5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,  
• la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbaldéhyde oxime,  
• la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-  
propane-1,3-diamine,



- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N,N-Diéthyl-N4-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10 • l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium,
- la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- 15 • la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- 20 • l'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- le 2-[(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino-éthanol,
- 25 • la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N'-(9-benzoyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 30 • le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,

- N-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 5 • la N-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-3-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-1-diéthyl-butane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 10 • la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 20 • la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,
- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine,
- 25 • la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30 • la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,

- le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 5 • la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
- la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine,
- 10 • le 8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-
- 15 éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-1,N-10-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-3,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine,
- 20 • la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-
- 25 diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol,
- la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 30 • l'ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoïque,

- la N,N-diméthyl-N'-(10,11-diméthyl-10H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(10,11-diméthyl-10H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[3,2-]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la 9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl-amine,
- 10 • la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-10H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N,N-diméthyl-N'-(11-méthyl-10H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 20 • le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamine)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N'-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30 • le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,

- la 7-(3-diméthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10 • le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 15 • la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 20 • le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 25 • la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30 • la N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
  - 5 • la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
  - la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
  - la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N-méthyl-propane-1,3-diamine,
  - 10 • la N-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
  - la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
  - 15 • la 6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl-amine.
6. Utilisation selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :
- la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - 20 • la N'-(9-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - l'ester 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl de l'acide acétique,
  - le 1-(3-diméthylamino-propylamino)5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
  - 25 • la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b] carbazole-1-carbaldéhyde oxime,
  - la N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
  - 30 • l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
  - la N,N-Diéthyl-N4-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,

- l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium,
- la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- 5 • la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- 10 • le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 15 • le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,
- 25 • le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,
- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30 • la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine,
- la N-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine,

- la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
- le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 10 • la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 15 • la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la 9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl-amine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine.

7. Utilisation selon les revendications 1 et 4, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :

- 30 • la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,



- la N,N-diméthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- 5 • le 2-[(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino-éthanol,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- N-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10 • la N-3-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-1-diéthyl-butane-1,3-diamine,
- la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-1,N-10-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-3,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine,
- 25 • la N,N-diméthyl-N'-(10,11-diméthyl-10H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(10,11-diméthyl-10H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(N'11-méthyl-10H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,
- 30 • la N,N-diméthyl-N'-(11-méthyl-10H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[3,2-g]quinoline)-4-yl-propane-1,3-diamine,

- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
  - la 6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl-amine.
- 5 8. Utilisation selon les revendications 1 et 5, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :
- la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine,
  - le 8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
  - 10 • la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - 15 • le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol,
  - la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
  - l'ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoïque,
  - 20 • le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
  - le 7-(3-diéthylamino-propylamino)10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
  - 25 • le 11-(3-diméthylamino-propylamine)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
  - la N'-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - 30 • le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,

- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 5 • la 7-(3-diméthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-  
10 propane-1,3-diamine,
- la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 15 • le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 25 • la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 30 • la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,

- la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - 5 • la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
  - la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
  - 10 • la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
  - la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N-méthyl-propane-1,3-diamine,
  - 15 • la N-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine.
9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par:
- 20 • la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N'-(9-méthoxy-6,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
  - 25 • le 1-(3-diméthylamino-propylamino)5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
  - la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
  - la N,N-Diéthyl-N4-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
  - 30 • l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium,

- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- 5 • l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 10 • la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 15 • la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 20 • le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine,
- 25 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 30 • la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,

- la N-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthylpropane-1,3-diamine,
- 5 • la N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N-méthylpropane-1,3-diamine,
- la 6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl-amine.

10. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les processus  
10 d'épissage sont soit constitutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE, ISE, ESS ou ISS.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que les processus  
d'épissage sont soit constitutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE.

15

12. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les maladies liées  
au processus d'épissage sont les maladies génétiques résultant de l'altération des  
processus d'épissage et sont notamment le syndrome de frasier, la démence fronto-  
temporale liée au chromosome 17 (une forme du Parkinson), le syndrome de Leigh  
'20 (type d'encéphalopathie), la mucoviscidose atypique, certaines neuropathologies  
dont notamment l'Alzheimer lié à une mutation de la protéine Tau, l'amyotrophie  
qui touche le gène SMN (Survival of Motor Neuron), la dépression liée à un  
dérèglement de l'épissage de la sérotonine, et certains cancers dans lesquelles le  
processus global de l'épissage est affecté (notamment le cancer du sein, du colon et  
25 certains lymphomes).

13. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les maladies liées  
au processus d'épissage sont des maladies d'origine virale et pour lesquelles des  
séquences ESE sont identifiées pour l'épissage.

30

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que la maladie virale  
est le SIDA.

15. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit médicament comprend également un excipient permettant de formuler les composés selon la formule I.

5

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que ledit médicament se présente sous forme solide ou liquide pour être préparé et administré par voie intraveineuse.

10 17. La 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline.

18. La (9-méthoxy-6-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine.

15 19. L'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique.

20. L'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique.

20

21. Le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole.

22. La N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine.

25

23. La N-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine.

24. La N-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine.

30

25. La N-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine.
26. Composé selon l'une quelconque des revendications 9 à 17 en tant que
- 5 médicament.



1/6

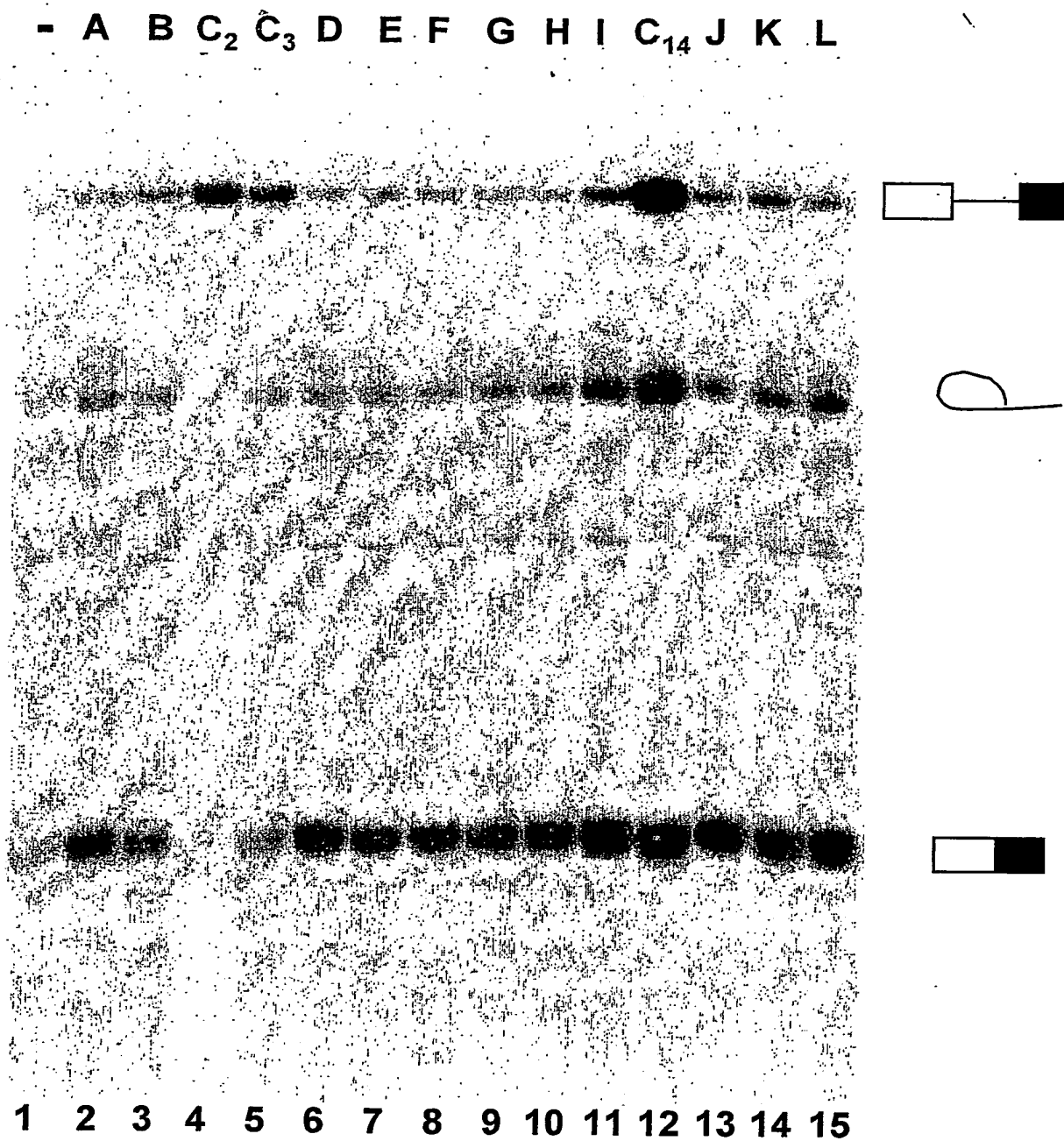


Figure 1

2/6

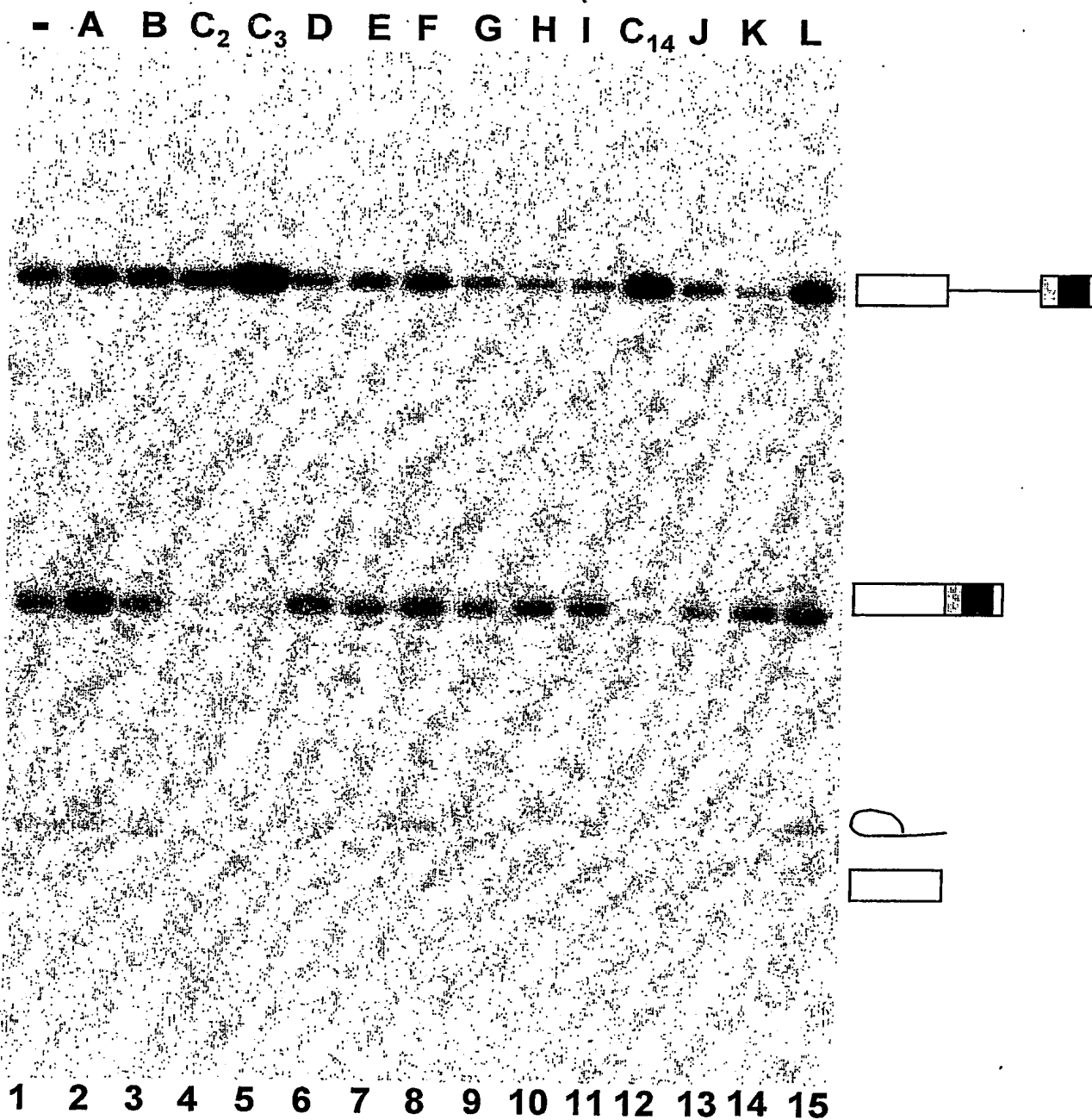


Figure 2

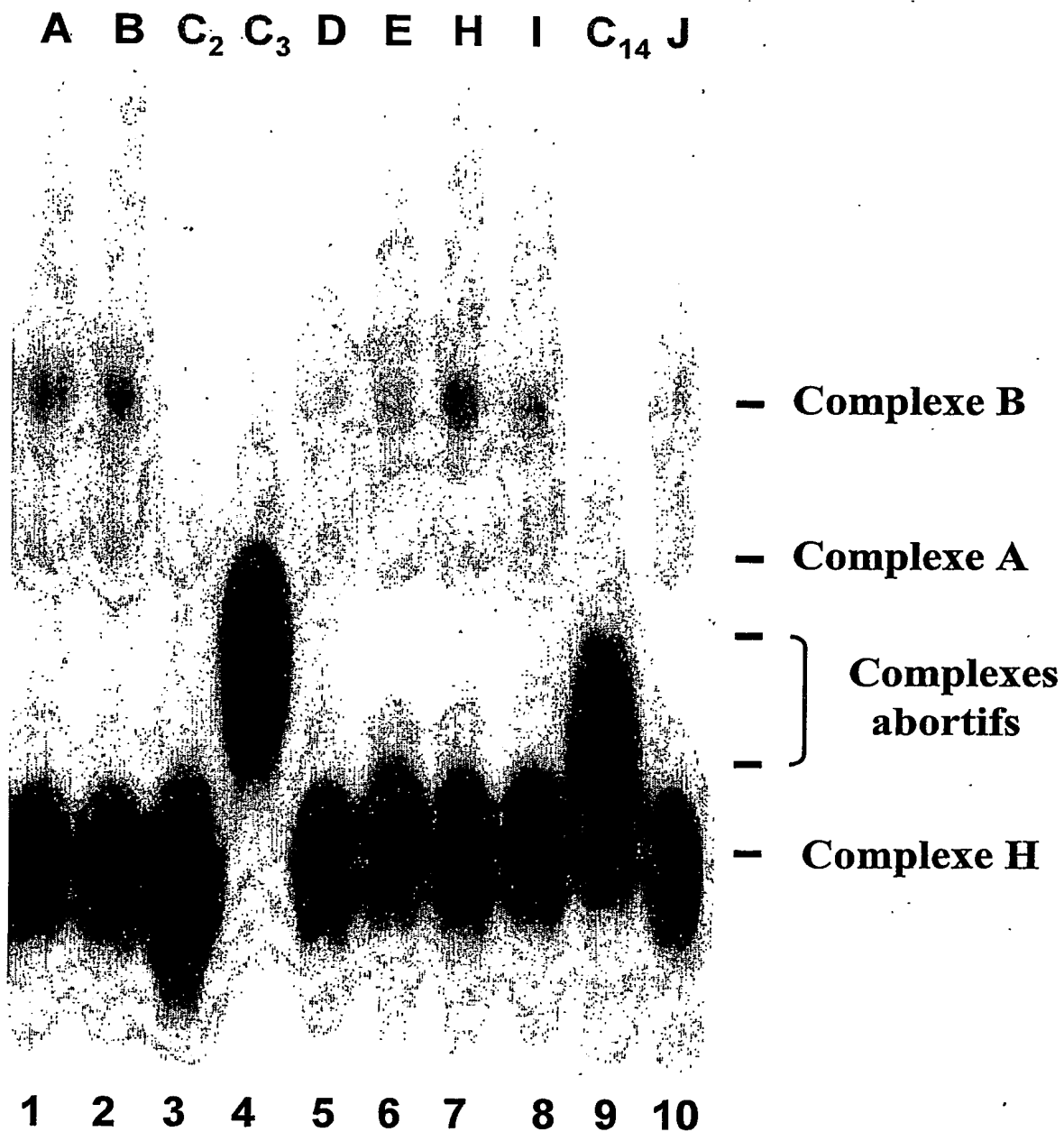


Figure 3

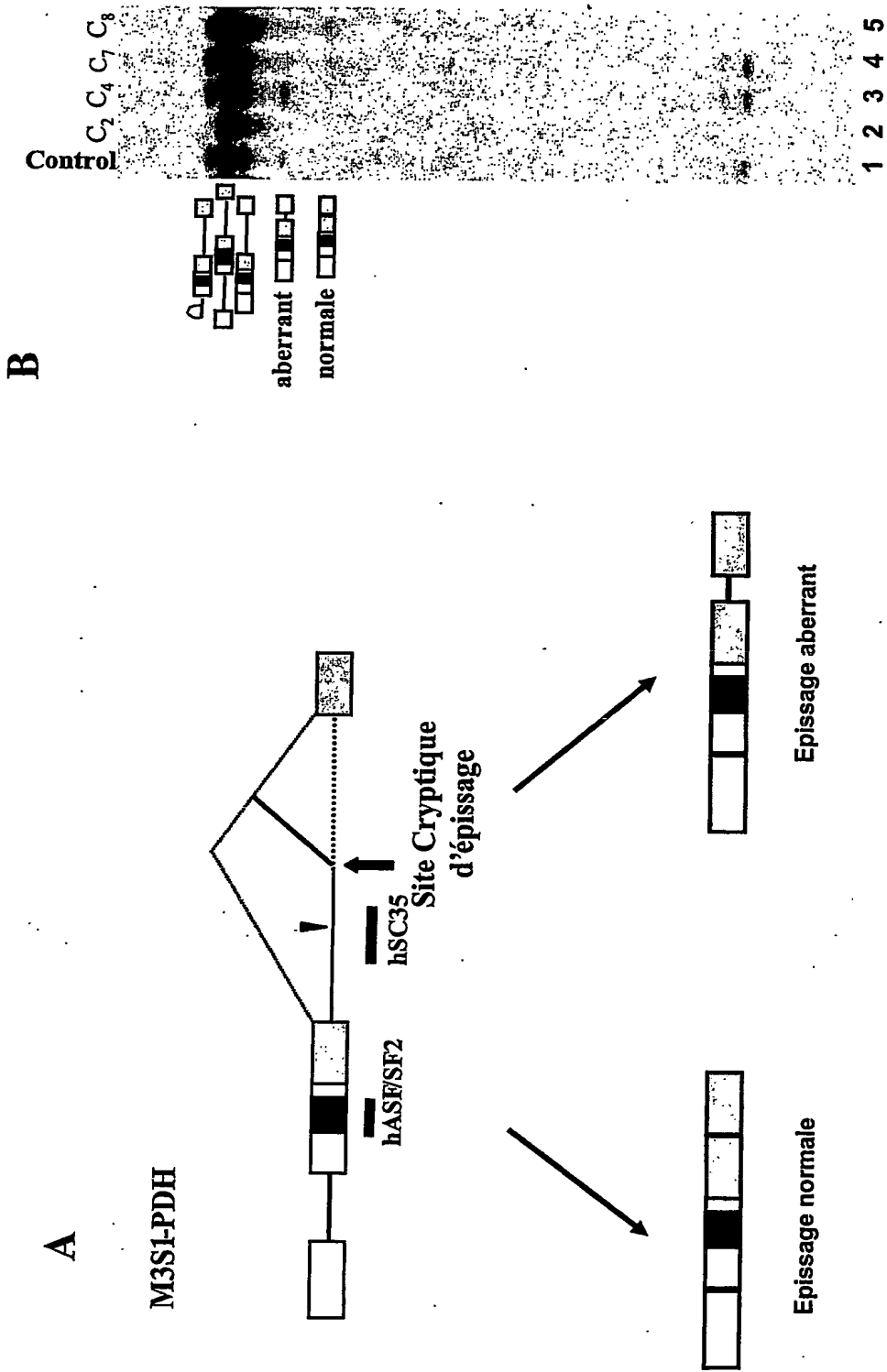
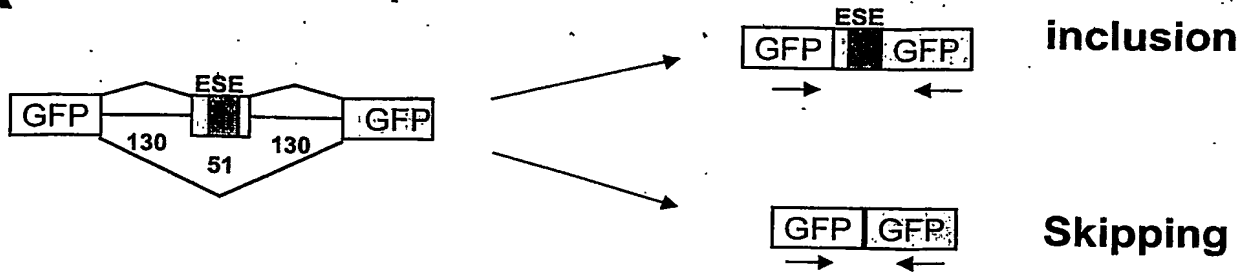


Figure 4

5/6

**A**



**B**

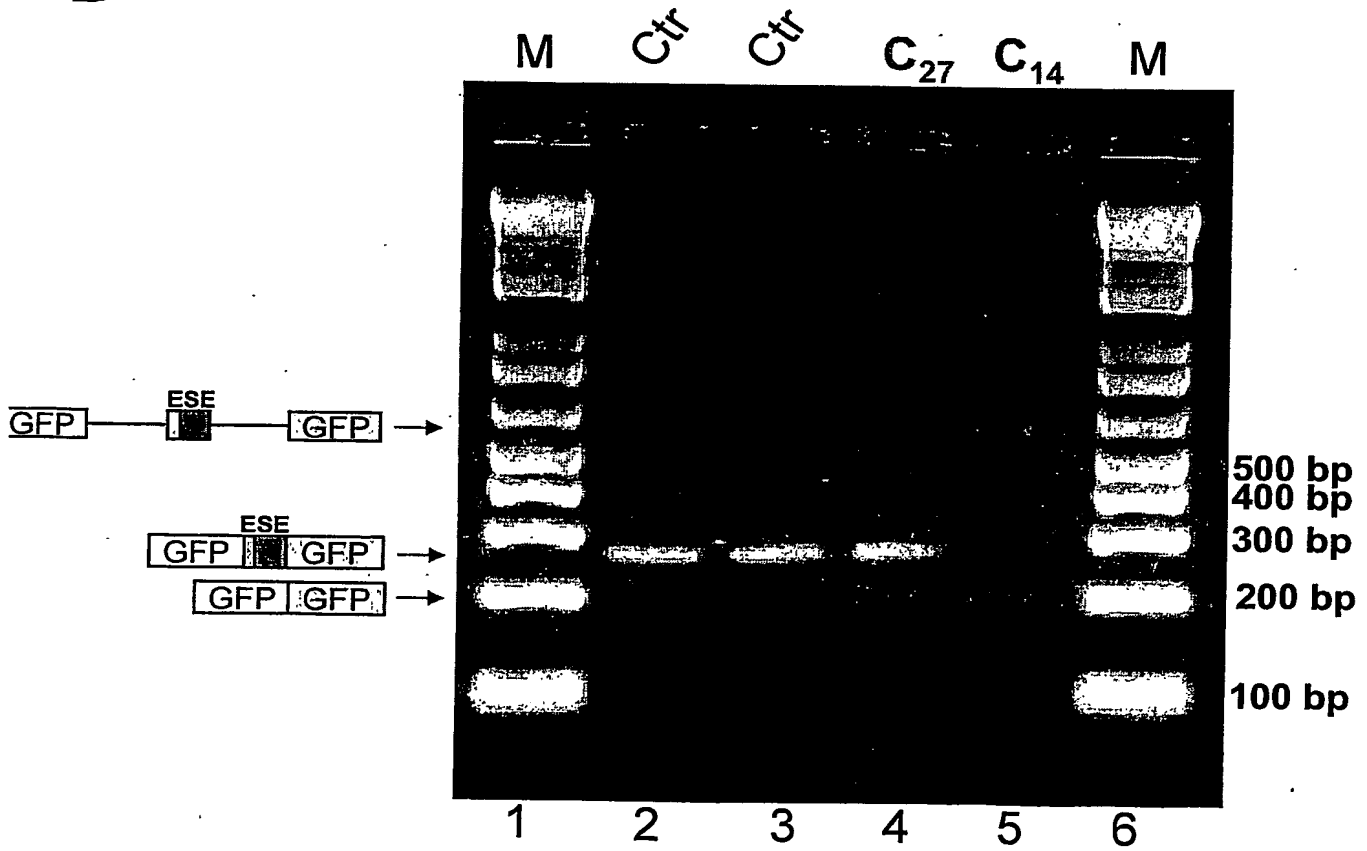


Figure 5

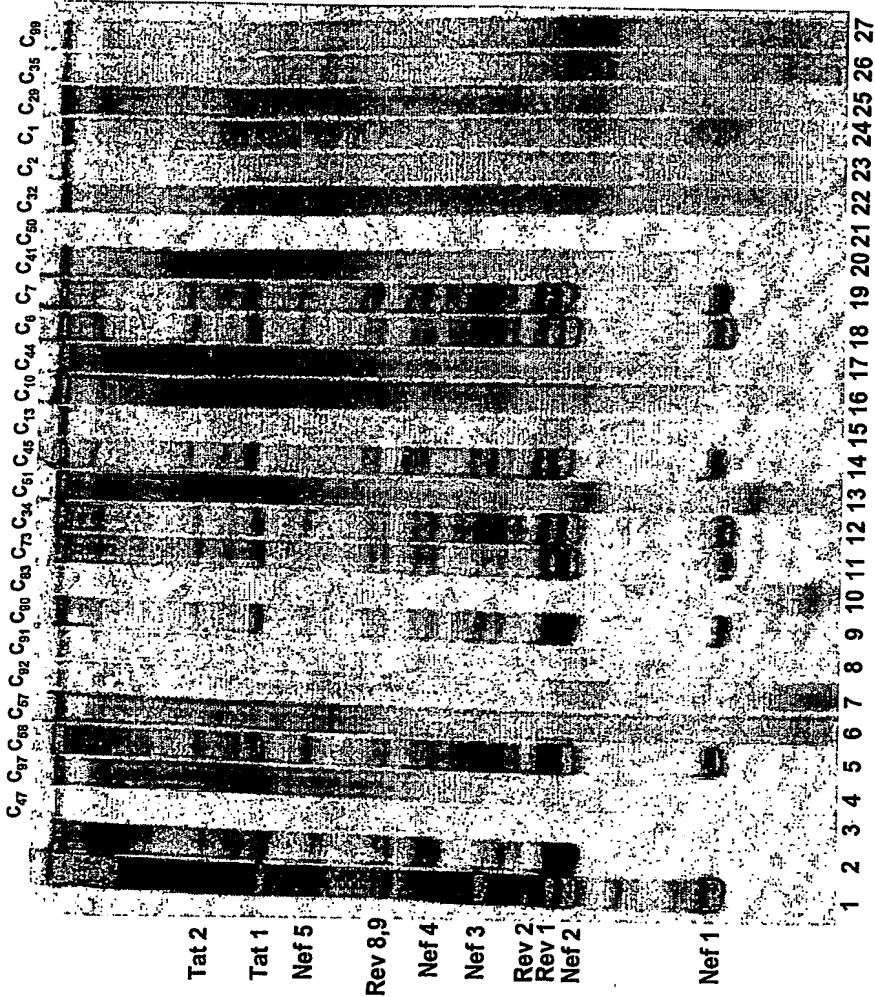


Figure 6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**